

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

No

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Roger EVEN

Né le 10 Octobre 1902 à Rennes
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

LES
CIRRHOSSES PIGMENTAIRES
DU FOIE

ÉTUDE CLINIQUE ET EXPÉRIMENTALE

TRAVAIL DU SERVICE ET DU LABORATOIRE
DE M. LE PROFESSEUR MAURICE VILLARET

Président : Maurice VILLARET, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

No —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Roger EVEN

Né le 10 Octobre 1902 à Rennes
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

LES
CIRRHOSSES PIGMENTAIRES
DU FOIE

ÉTUDE CLINIQUE ET EXPÉRIMENTALE

TRAVAIL DU SERVICE ET DU LABORATOIRE
DE M. LE PROFESSEUR MAURICE VILLARET

Président : Maurice VILLARET, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1932

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	LENORMANT
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie.....	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
	CARNOT.
	BEZANÇON.
Clinique médicale	ACHARD.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire.	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN..... Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.
 BROcq..... Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ..... Pathologie médicale.
 BUSQUET..... Pharmacologie.
 CADENAT..... Pathologie chirurgicale.
 CATHALA..... Pathologie médicale.
 CHABROL..... Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 DONZELOT..... Pathologie médicale.
 ÉCALLE..... Obstétrique.
 FEY..... Urologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER.... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chi-
 rurgicale.
 GIROUD..... Histologie.
 HARVIER..... Pathologie médicale.
 HAZARD..... Pharmacologie.
 HOVELACQUE. Anatomie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL..... Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEVEUF..... Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI Neuro-psychiatrie.
 LIAN..... Pathologie médicale.
 MILLOT..... Histologie.
 MONDOR..... Pathologie chirurgicale.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE..... Pathologie chirurgicale
 MULON..... Histologie.
 OBERLING.... Anatomie pathologique.
 OLIVIER..... Anatomie.
 PIÉDELIÈVRE. Médecine légale.
 PORTES..... Obstétrique.
 QUÉNU..... Pathologie chirurgicale.
 RICHET Fils... Physiologie.
 SANNIE..... Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et syphili-
 graphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) Pathologie médicale.
 VAUDESCAL... Obstétrique.
 VELTER..... Ophtalmologie.
 VERNE..... Histologie.
 VIGNES..... Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GUÉNIOT..... Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX..... Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 RETTERER.... Histologie.
 ZIMMERN..... Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DU COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI.....	Clinique médicale.	MATHIEU.....	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
DEBRÉ.....	Clinique médicale	PROUST.....	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LE LORIER....	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU....	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL ..	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER..	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.

V — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé.....		Education physique.
LEDoux-LEBARD.....		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.....		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE
ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE VILLARET

Professeur d'Hydrologie et de Climatologie Thérapeutiques

Médecin de l'Hôpital Necker

Officier de la Légion d'Honneur

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

RENNES

1920-1921

Stage

MONSIEUR LE DOCTEUR A. FOLLET

1921-1922

Externat

MONSIEUR LE DOCTEUR P. LE DAMANY

1922-1923

Internat

MONSIEUR LE DOCTEUR S. LE MONIET

1923-1924

MONSIEUR LE DOCTEUR H. DAYOT

PARIS

1924-1925

Externat

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. LEREBoullet

MONSIEUR LE DOCTEUR A. COURCOUX

1926

Internat provisoire

MONSIEUR LE DOCTEUR G. CAUSSADE

1927

MONSIEUR LE DOCTEUR G. ROUHIER

1928

Internat

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. VILLARET

1929

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. LEREBoullet

MONSIEUR LE DOCTEUR A. COURCOUX

1930

MONSIEUR LE DOCTEUR M. PINARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ C. LIAN

1931

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BAUDOUIN

A NOTRE MAÎTRE ET AMI

MONSIEUR LE DOCTEUR MARCEL LELONG

Médecin des Hôpitaux

A NOTRE AMI

MONSIEUR LE DOCTEUR L. JUSTIN-BESANÇON

Chef de Clinique et de Laboratoire à la Faculté

LES CIRRHOSES PIGMENTAIRES DU FOIE

AVANT-PROPOS

Depuis 1928, notre première année d'Internat passée chez Monsieur le Professeur Maurice VILLARET, nous nous sommes attaché sous sa direction, tant dans ses services hospitaliers successifs de l'Hôtel-Dieu, Saint-Antoine et Necker, que dans son laboratoire de la Faculté de Médecine, à l'étude des cirrhoses pigmentaires. Pendant près de quatre ans, il a dirigé quotidiennement nos efforts, et nous savons tout ce que nous devons à sa grande expérience, sans laquelle nous n'aurions pu mener à bien ce travail.

Qu'il soit assuré de notre profonde reconnaissance et de notre respectueuse affection.

Notre travail comporte deux parties : une partie clinique et une partie expérimentale.

Dans la première partie, nous nous sommes efforcé de préciser les caractères anatomo-cliniques des cirrhoses pigmentaires, et de leur assigner une place dans le cadre nosologique des cirrhoses.

Dans la seconde partie, nous avons abordé la pathogénie si complexe de la sclérose, de la sidérose,

de la mélanogénèse et du diabète. Certes, bien des aspects des différents problèmes que nous avons envisagés, attendent encore une solution. Nous pensons cependant avoir fait une œuvre utile, dans laquelle l'avenir fixera ce qui doit rester, et ce qui doit seulement servir de base, à des recherches ultérieures.

Pour l'étude clinique, il est bien évident que le simple hasard, n'aurait pu permettre, que les douze malades dont nous rapportons les observations, soient hospitalisés dans les services de nos Maîtres d'Internat. Ces malades, nous les avons cherchés dans tous les services parisiens, et, il est juste que nous exprimions notre gratitude, à *Messieurs les Professeurs* ACHARD, BEZANÇON et MARCEL LABBÉ, et *Messieurs les Docteurs* LEVESQUE, DE MASSARY et MICHEL, qui nous ont ouvert très aimablement les portes de leurs services.

Pour l'étude expérimentale, *Messieurs les Docteurs* IVAN BERTRAND et SERGE DOUBROW, ont bien souvent contrôlé l'interprétation de nos coupes, appliqué eux-mêmes certaines techniques, qui dépassaient de loin notre compétence histologique. Nous leur en savons infiniment gré, et leur adressons nos remerciements.

Nous ne saurions non plus oublier, *Monsieur le Docteur* L. JUSTIN-BESANÇON. Après notre Maître commun, il a été notre meilleur guide. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre fidèle amitié.

Maintenant, arrivé au terme de nos études, il nous est agréable d'acquitter les dettes de reconnaissance que nous avons contractées, envers ceux qui nous ont donné leur précieux enseignement et accordé leur bienveillant appui.

Messieurs les Docteurs H. DAYOT ; A. FOLLET ; P. LE DAMANY ; S. LE MONIET ; à Rennes.

Messieurs les Professeurs A. BAUDOUIN, P. LEREBoullet ; M. VILLARET ; Monsieur le Professeur agrégé C. LIAN ; Messieurs les Docteurs A. COURCOUX ; M. PINARD ; à Paris, ont été pour nous les meilleurs des Maîtres.

Nous leur dédions ce modeste travail, en témoignage de notre entier dévouement et de notre respectueux attachement.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Sous le nom de cirrhoses pigmentaires, on groupe des états cliniques quelque peu variables, réunis par un substratum anatomique commun : « la cirrhose hépatique avec sidérose ». Habituellement, les observations cliniques appellent les recherches de laboratoire, pour les confirmer et les expliquer.

Dans le cas particulier des cirrhoses pigmentaires, il est curieux de souligner, que les recherches de laboratoire ont précédé — sans toutefois les appeler — les premières observations cliniques.

En effet, dès 1844, Brüch, signale la formation de pigments granuleux dans les foyers hématiques, et montre leurs relations avec la destruction de l'hémoglobine.

En 1847, Virchow, dans le premier volume de ses Archives, reprend l'étude microscopique des modifications régressives subies par le sang, dans les caillots et les épanchements sanguins. Il note, à côté des cristaux d'une matière colorante à laquelle il donne le nom d'hématoïdine, l'existence de grains amorphes, bruns, qui sont libres ou inclus dans les cellules.

En 1876, Perls, prouve par la réaction du bleu de Prusse, la nature ferrugineuse de ces pigments, et il émet l'hypothèse qu'il pourrait s'agir là, d'un oxyde de fer.

En 1877, Quincke, précise le mécanisme de la destruction de l'hémoglobine, destruction qui entraîne la formation de deux pigments : un pigment ocre, la sidérine, qui donne les réactions des sels de fer ; un pigment brun, l'hématoïdine, qui ne donne pas ces réactions.

Après Quincke, divers auteurs consacrent leurs travaux à la nature chimique des pigments. Kunkel, le premier en 1880, croit démontrer que l'hématoïdine est un hydrate de fer, mais il n'ose pas l'affirmer.

En 1889, Recklinghausen crée le mot d'« hémochromatose » pour désigner la surcharge ferrugineuse des organes ; il l'attribue à deux pigments principaux : l'hémosidérine (terme donné par Neumann quelques mois auparavant à la sidérine) et l'hémofuscine. L'hémosidérine est le pigment ocre, c'est du fer libre ; l'hémofuscine est le pigment brun, c'est du fer combiné. Voilà pourquoi le premier pigment est beaucoup plus sensible que le second aux réactifs généraux des sels de fer.

Enfin en 1895, Auscher et Lapique, dans une note à la Société de Biologie, intitulée « Recherches cliniques sur un cas de cirrhose pigmentaire », démontrent que le pigment ocre ou sidérine, ou hémosidérine, est constitué par un hydrate de sesqui-

oxyde de fer ($2\text{Fe}^2\text{O}^3$, $3\text{H}^2\text{O}$) et lui donnent le nom de rubigine.

Depuis, la discussion est encore ouverte sur les relations entre les pigments ocre et brun, et le rapport de John Shaw Dunn, sur l'« hémochromatosis », au Congrès de 1923 de la British Medical Association, n'a pas fait l'unanimité sur cette importante question.

Si l'École Allemande a eu le mérite d'amorcer les premiers travaux physico-chimiques sur les cirrhoses pigmentaires, c'est à l'École Française que revient l'honneur de leurs premières descriptions cliniques.

En 1863, Trousseau, dans une leçon sur la « glycosurie et le diabète sucré », signale bien chez un de ses malades présentant du diabète et une cirrhose hypertrophique du foie, « une pigmentation bronzée de la face et une coloration noirâtre du pénis », mais il n'y attache aucune importance, et après autopsie, il ne mentionne aucune pigmentation viscérale anormale, ni macroscopique ni microscopique.

En 1871, Troisier, rapporte à la Société d'Anatomie, sous le nom de « Diabète sucré », l'observation d'un malade présentant, outre de la glycosurie, une cirrhose hypertrophique et une pigmentation analogue à celle des addisoniens. Cette observation dira Troisier en 1897 à la Société Médicale des Hôpitaux, « est passée inaperçue, sans doute à cause du titre incomplet sous lequel elle a été publiée ».

De fait, soit pour cette raison, soit pour l'absence de toute interprétation, l'histoire clinique des cir-

rhoses pigmentaires, date du mémoire de Hanot et Chauffard, publié en 1882 dans la Revue de Médecine, mémoire dans lequel ces auteurs rapportent deux observations de « Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré », proposent le nom de diabète bronzé pour désigner ces associations cliniques, et ébauchent pour les expliquer, une théorie pathogénique sur laquelle nous reviendrons. A la suite de ces travaux. Il importe surtout de retenir :

1^o Les observations de : Letulle (1885, 1896, 1897) ; Hanot et Schachmann (1886) ; Brault et Gaillard (1888) ; Kelsch et Kiener (1889) ; Richardière (1895) ; Gilbert et Grenet (1896) ; Gilbert et Lereboullet (1900) ; Gouget (1910) ; qui ont le mérite d'individualiser les formes cliniques des cirrhoses pigmentaires.

2^o Les communications de : Letulle (1885) ; Rendu et de Massary (1897) ; Jeanselme (1897) ; qui sont les premiers essais pathogéniques.

3^o Les travaux de : Gilbert, Castaigne et Lereboullet (1896-1906) ; Roque, Chalier et Nové-Josserand (1912-1913).

4^o Les leçons cliniques de : Gouget (1910) ; Marcel Labbé (1912) ; Achard (1922).

5^o Les thèses de : Dutournier (1895) ; Meunier (1898) ; Laurent (1914) inspirée par Fiessinger ; Ollivier (1925) inspirée par Loeper.

CHAPITRE II

CONCEPTION CLASSIQUE.

A. — ETIOLOGIE

L'étiologie des cirrhoses pigmentaires est plus obscure que l'étiologie des cirrhoses en général. Si parfois on peut incriminer : l'alcoolisme (Letulle) ; la syphilis (Maurice Villaret, L. Justin Besançon et René Cachera) ; la tuberculose (Toupet et Marchand) ; le paludisme (Kelsch et Kiener) ; la lambliaze (Marcel Labbé, Nepveux et L. Justin Besançon) ; plus habituellement on est obligé d'avouer un processus inconnu, et dans tous les cas, la tendance actuelle est de supposer que les causes susceptibles de déterminer la cirrhose hépatique, peuvent également provoquer la sclérose pancréatique et la destruction globulaire, qui sont peut-être à l'origine des pigmentations.

B. — SYMPTOMATOLOGIE

Depuis les travaux de Gilbert et ses élèves, tous les traités classiques, même les plus récents, séparent des cirrhoses pigmentaires, la sidérose simple, qu'elle

soit localisée au foie ou généralisée à tous les organes. Cette sidérose, beaucoup plus fréquente qu'on ne le croit habituellement, peut s'observer dans tous les états qui s'accompagnent d'une destruction exagérée des globules rouges, tels : les épanchements sanguins sous-cutanés, séreux ou viscéraux ; les anémies pernicieuses plastiques ; les toxi-infections susceptibles d'entraîner des altérations des hématies.

Du cadre des cirrhoses pigmentaires, on élimine encore la sidérose pigmentaire simple avec cirrhose, sidérose qui peut se produire sous l'influence des causes que nous venons d'énumérer, plus facilement chez un cirrhotique — dont chacun connaît la fragilité vasculo-sanguine — que chez un sujet normal.

Ces différents états pathologiques étant retransmis, les cirrhoses pigmentaires vraies sont alors rangées en trois groupes :

- a) Les cirrhoses pigmentaires avec diabète.
- b) Les cirrhoses pigmentaires sans diabète.
- c) Les cirrhoses pigmentaires paludéennes.

a) LES CIRRHOSES PIGMENTAIRES AVEC DIABÈTE

Le tableau clinique des cirrhoses pigmentaires avec diabète, est calqué sur le tableau clinique des deux premières observations rapportées par Hanot et Chauffard en 1882.

Début. — Le début très insidieux, est marqué par l'un des trois éléments de la triade symptomatique

caractérisant la période d'état : cirrhose, diabète, mélanodermie.

Etat. — A cette période, d'emblée ce qui frappe, c'est la mélanodermie : teinte foncée, uniforme des téguments, variant du gris sale au bistre, voire même au noir, teinte soit localisée, soit généralisée, mais restant prédominante aux régions découvertes et aux régions irritées, et respectant habituellement les muqueuses.

La cirrhose entraîne les signes de toutes les hépatites scléreuses : amaigrissement ; troubles digestifs ; petites hémorragies. A l'examen : l'abdomen est ballonné ; les téguments qui le recouvrent, sont sillonnés parfois par un fin réseau veineux, mais l'ascite, sauf à une période avancée, est généralement absente. Le foie est gros, dur, lisse, indolore et mobile. La rate, légèrement hypertrophiée est plus perceptible que palpable.

Le diabète, troisième élément du syndrome, est plus souvent un diabète grave avec dénutrition, qu'un diabète simple.

Par ailleurs, les examens de laboratoire portant sur les urines et le sang, montrent, outre les signes propres au diabète, un minimum de signes d'insuffisance hépatique, et très inconstamment de la fragilité globulaire avec ou sans présence d'auto ou d'hétéro-hémolysines.

Terminaison. — L'évolution est lente, elle se fait

en quelques mois vers la mort, par cachexie, acidose ou affection intercurrente.

Formes cliniques

Parmi les formes de cirrhoses pigmentaires avec diabète, il faut signaler en dehors des formes complètes, les trois formes suivantes :

α) Les formes avec cirrhose et diabète sans mélanodermie (Letulle ; Brault et Gaillard ; Gilbert et Lereboullet).

β) Les formes avec diabète et mélanodermie, dans lesquelles la cirrhose atrophique, est une découverte d'autopsie (Gouget).

γ) Les formes avec diabète sans mélanodermie, dans lesquelles la cirrhose est également atrophique, et découverte à l'autopsie (Hanot et Schachmann).

b) LES CIRRHOSES PIGMENTAIRES SANS DIABÈTE

Les cirrhoses pigmentaires sans diabète peuvent révéler plusieurs formes. Dans l'ensemble, elles sont d'un pronostic meilleur que les précédentes. Il faut signaler les formes suivantes :

α) Les formes avec cirrhose et mélanodermie. (Richardière ; Gilbert et Grenet ; Letulle).

β) Les formes avec mélanodermie et cirrhose atrophique découverte à l'autopsie. (Gouget).

γ) *Les formes latentes avec cirrhose atrophique découverte à l'autopsie* (Letulle).

c) LES CIRRHOSES PIGMENTAIRES PALUDÉENNES.

Étudiées par Kelsh et Kiener, ces cirrhoses pigmentaires surviennent presque exclusivement chez les vieux paludéens ayant fait des excès alcooliques.

Début. — Le début, comme celui de toutes les cirrhoses, se fait par des troubles digestifs et des troubles généraux, où domine l'amaigrissement.

Etat. — Progressivement, ces troubles digestifs et généraux s'accroissent, en même temps qu'apparaît la mélanodermie. La peau prend une coloration mine de plomb, les muqueuses se décolorent, du fait de l'anémie qui ne manque jamais. L'examen révèle : un foie gros et légèrement douloureux ; une rate manifestement augmentée de volume et sensible, surtout aux moments des poussées de péricapnite. Les signes d'hypertension portale et d'insuffisance hépatique font habituellement défaut, sauf à une période avancée de l'affection.

Terminaison. — L'évolution se fait vers la mort, qui survient en moins de deux ans, par cachexie.

C. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE

a) LE FOIE

α) Macroscopiquement

Le foie est généralement augmenté de volume, d'aspect finement granuleux, de teinte ocre caractéristique. A la coupe, il est très dur, et présente dans toute son étendue, cette même coloration rouillée.

β) Microscopiquement

1. Les lésions cellulaires. — Les cellules sont peu altérées, surtout au centre du lobule, où elles paraissent être en hyperfonctionnement.

2. La sclérose. — Le tissu conjonctif est plus souvent jeune, et à forte prédominance périportale.

3. La sidérose. — Les pigments s'infiltrant non seulement à l'intérieur des cellules hépatiques, mais encore dans les parois des vaisseaux, ainsi qu'à l'intérieur du tissu conjonctif néoformé. En ce qui concerne les cellules hépatiques, ils ont une prédilection pour les éléments sains. Ils apparaissent sous forme de très fines granulations à la périphérie du noyau, puis, celles-ci augmentent de nombre et de volume, refoulent le noyau à la périphérie de la cellule,

laquelle finit par succomber et être rejetée à la partie externe du lobule, ou au milieu d'un bloc de sclérose, où elle n'est plus représentée que par un amas pigmentaire. Outre les cellules nobles, l'infiltration gagne : les parois des vaisseaux sanguins et biliaires, dont la lumière peut être oblitérée ; le tissu scléreux, dans lequel certaines cellules plus résistantes peuvent former des pseudo-canalicules biliaires.

b) LE PANCRÉAS

Le pancréas est petit, dur, de coloration brunâtre. La sclérose prédomine sur la sidérose. Les travées fibreuses sont périlobulaires et périacineuses. Les dépôts pigmentaires primitivement intra-cellulaires, infiltrent secondairement le tissu conjonctif, et le plus souvent, il est impossible de préciser l'état des îlots de Langerhans.

c) LA RATE

La rate recouverte d'une capsule très épaissie, est grosse, de consistance plus ferme et de teinte plus foncée que normalement. La sidérose domine sur la sclérose. On trouve bien çà et là, quelques bandes conjonctives irrégulièrement disséminées en plein parenchyme et des lésions d'endo et de périartérite, mais ce qu'on voit surtout, ce sont les pigments. Ils se présentent presque toujours sous l'aspect de grains mûriformes, loin des travées fibreuses, et de

préférence au voisinage des corpuscules de Malpighi, dans les lacs sanguins qui les entourent, particulièrement à la limite de ceux-ci et des corpuscules. Ils sont contenus dans le sang lui-même, mais plus encore à l'intérieur des leucocytes et des cellules endothéliales, les corpuscules de Malpighi n'en montrant pratiquement jamais.

d) LES GANGLIONS

Les ganglions lymphatiques sont remplis également de pigments en très grande abondance, au point que dans les cas extrêmes, il est impossible de reconnaître leur structure primitive. Quand la surcharge est moins marquée, on constate que les granulations occupent surtout la périphérie des follicules.

e) LES ORGANES GLANDULAIRES

Parmi les organes glandulaires, les surrénales sont moins épargnées que les glandes sudoripares et surtout que la thyroïde, l'hypophyse, les ovaires, et les testicules. Les granulations envahissent de préférence les cellules sécrétantes les plus profondes.

f) LE CŒUR

Le cœur est petit, flasque, de couleur feuille morte, et ses altérations prédominent sur le myocarde.

g) LES REINS

Les reins sont assez souvent respectés. Quand l'infiltration est observée, elle siège surtout dans les parties secrétantes de certains canaux urinifères : tubes contournés et anses de Henle.

h) LES POUMONS ET LA PEAU

Enfin, la pigmentation pulmonaire est toujours négligeable et celle de la peau absente, éliminées les glandes sudoripares.

D. — PATHOGENIE

Après un demi-siècle de travaux d'ordre clinique et expérimental, la symptomatologie et l'anatomie-pathologique résument toujours nos seules connaissances certaines, sur les cirrhoses pigmentaires. Les théories pathogéniques cherchant à les expliquer, succèdent aux théories, elles ne sont que des hypothèses ingénieuses, s'opposant à des ingénieuses hypothèses, et bien souvent, elles n'emportent pas la moindre conviction, de sorte que, quelle que soit la valeur des recherches poursuivies, elles ne fournissent qu'un fil d'Ariane aux chercheurs futurs... qui pourront se passionner longtemps encore, pour les inconnues du problème.

a) LA CIRRHOSE

La pathogénie de la cirrhose comprend l'étude de la pathogénie, et l'étude de l'histogénèse.

Nous ne retracerons pas l'étude de la pathogénie, qui se propose de préciser le mode d'agression, et le mode de réaction du foie. Nous aborderons seulement l'histogénèse, qui cherche à établir la nature, et le mode d'évolution intime, des lésions cirrhotiques. Cette histogénèse pose essentiellement trois questions à résoudre, sur lesquelles les auteurs sont encore partagés.

a) La sclérose est-elle primaire ou secondaire ?

Si, la plupart des auteurs, après : Mayer, Rathery et Schœffer ; N. Fiessinger ; Lissauer ; Jaffé ; Noël ; Rosier ; Joseph F. Martin ; sont pour la sclérose secondaire, c'est-à-dire l'atteinte initiale de la cellule hépatique ; certains, avec Feuillé, soutiennent toujours la sclérose primaire, c'est-à-dire l'atteinte initiale du tissu conjonctif ; alors que, Gauckler, en défendant l'origine réticulo-endothéliale des cirrhoses, fait de nombreux adeptes en Allemagne.

b) Quels sont les rapports entre la sclérose primaire
et la sclérose secondaire ?

Les mêmes auteurs que nous venons de citer, voient dans les termes de scléroses primaire et secon-

daire, des rapports de cause à effet. L'îlot de sclérose, dit Feuillé, est dû simplement à l'afflux lymphocytaire qui s'organise, l'altération parenchymateuse ne s'observant que plus tard, comme conséquence de la sclérose.

L'altération parenchymateuse, répond N. Fiessinger, est nécessaire pour entraîner la sclérose.

La question est mal posée, ajoute Rössle, si l'on veut conclure à une relation de cause à effet, d'après la succession des processus dans le temps. Est-il vraiment exact d'admettre, qu'une altération primaire de la cellule hépatique, soit la cause de la néoformation conjonctive, parce que le premier de ces phénomènes est visible avant le second ? Peut-on véritablement comparer, deux phénomènes aussi différents que la chondriolyse et la cariorrhexis. Le premier, processus régressif, et le second, processus productif ?

γ) Quelles sont l'origine et l'évolution du tissu de sclérose ?

Pour l'origine, l'accord est maintenant à peu près unanime, depuis les admirables travaux de Nageotte, sur « l'organisation de la matière dans ses rapports avec la vie ». Le tissu de sclérose se forme aux dépens de la substance fondamentale, et la substance fondamentale est formée par les coagula albuminoïdes du milieu intérieur.

Pour l'évolution, le débat est moins tranché, surtout en ce qui concerne les rapports entre les

fibres réticulées et les fibres collagènes. Les fibres réticulées ne sont-elles que des fibres précollagènes, susceptibles, soit de conserver définitivement leurs caractères embryonnaires, soit de se résoudre en fibres collagènes, qui peuvent à leur tour se transformer en collagène basophile : la collacine.

b) LA SIDÉROSE

La sidérose pose le triple problème de la nature, de l'origine et de l'évolution des pigments ferrugineux.

α) La nature des pigments ferrugineux

Le Congrès de Londres, en 1924, sur l'hémochromatose, a laissé ouvert le débat, de la dualité des pigments ferrugineux. L'hémofuscine existe-t-elle ? Si elle existe, quels sont ses rapports avec l'hémosidérine ? Telles sont les deux questions qui restent à résoudre sur la nature des pigments.

En attendant que le problème soit résolu, il est admis de considérer l'hémosidérine, (hydrate de sesquioxyde de fer : $2\text{Fe}^2\text{O}^3, 3\text{H}^2\text{O}$) comme le seul pigment caractéristique de la sidérose. Deux réactions sont employées pour le mettre en évidence, celles de Perls et de Quincke :

Dans la réaction de Perls, la coupe est traitée trois minutes par une solution de ferrocyanure de potassium à 3 %, puis, pendant une minute, par

une solution d'acide chlorhydrique ou d'acide sulfurique à 1 % ; il se produit du bleu de Prusse, qui donne à la préparation une teinte bleue.

Dans la réaction de Quincke, la coupe est traitée pendant quinze minutes par le sulfhydrate d'ammoniac ; il se forme du sulfure de fer, et la préparation prend une coloration noirâtre.

β) L'origine des pigments ferrugineux

La nature ferrugineuse des pigments étant démontrée, c'est l'étude du métabolisme du fer dans l'organisme, qui doit nous renseigner sur leur origine. Bien que nous connaissions assez mal ce métabolisme, nous savons cependant que normalement, le corps humain renferme environ cinq grammes de fer combiné, réparti par moitié entre l'hémoglobine et les tissus. Chaque jour l'alimentation apporte vingt à trente milligrammes de fer, et une quantité équivalente est éliminée, presque exclusivement par la voie intestinale. Anormalement, et dans le cas particulier des cirrhoses pigmentaires, l'examen chimique révèle une augmentation considérable du fer libre viscéral, augmentation que nous avons vu porter avec prédilection — quand nous avons traité l'anatomie pathologique — sur le foie, le pancréas, la rate et les ganglions. Dans ces conditions, il semble que le fer ne peut provenir que des globules rouges, étant donné que le fer alimentaire et le fer éliminé, ne varient pratiquement jamais, ou dans de si faibles

proportions, qu'il faudrait de longues années, pour expliquer des surcharges ferriques atteignant trente grammes et davantage, ce qui ne cadre pas, avec ce qu'on sait, sur l'évolution des cirrhoses pigmentaires.

γ) L'Evolution des pigments ferrugineux

Les pigments sont ferrugineux. Ils sont d'origine sanguine. Par quel mécanisme cessent-ils d'être combinés, pour devenir libres, et infiltrer les viscères ? Les théories ne manquent pas pour expliquer ce mécanisme. Nous les exposerons, en nous efforçant d'être bref et précis.

1. Théories hématogènes. — Deux théories hépatogènes sont à retenir : celle de Hanot et de Chauffard, et celle de Gilbert et Castaigne.

En 1882, *Hanot et Chauffard* — se basant sur ce double fait : que le foie peut être le seul organe pigmenté, et que la dissémination embolique existe — considèrent dans leur mémoire initial de 1882 que, « sous l'influence indirecte de l'hyperglycémie, de sa lésion préalable déterminante, et de l'insuffisance circulatoire créée par l'endarterite diabétique, la cellule hépatique subit un trouble évolutif dans sa fonction chromatogène, et devient le siège d'une dysgénèse pigmentaire, le pigment étant non seulement augmenté, mais dévié ». Quinze ans plus tard, en 1897, Rendu et de Massary, ayant constaté la présence de pigment dans les différents organes, reprennent la théorie de

la dysgénèse pigmentaire, et l'acceptent, en insistant sur ce point, qu'elle s'applique non seulement au foie, « mais à toutes les cellules glandulaires de l'organisme et aux fibres cardiaques » ; ils formulent cette loi, que « les éléments se pigmentent le plus, dont les échanges sont au maximum ».

En 1902, Gilbert et Castaigne, soutiennent la thèse de l'hyperhépatie. Nous ne reviendrons pas sur les arguments qui l'appuient, et nous ne retiendrons ici, que les preuves expérimentales et anatomiques.

Tout d'abord, ces auteurs remarquent que des lapins, qui présentent une sidérose pigmentaire provoquée, supportent mieux les toxiques introduits par voie porte, que les témoins normaux, et que l'examen histologique montre chez eux, une prédilection des pigments pour les cellules saines. De ces faits, Gilbert et Castaigne tirent une première conclusion : le dépôt du pigment ocre est une infiltration, et non une dégénérescence.

Ensuite, ils provoquent l'hyperhépatie chez l'animal, par injection cholédocienne de pilocarpine ou de chlorure de zinc. Ils constatent alors, après injection intraportale d'une solution ferrugineuse, ou après régime alimentaire riche en fer, l'apparition d'une cirrhose pigmentaire. D'où cette deuxième conclusion : les pigments ferrugineux ne sont pas formés à l'intérieur du sang circulant, mais dans le foie, qui prend plus de fer aux globules rouges, parce qu'il a une aptitude plus grande à le fixer.

Enfin, en prolongeant la cause déterminante de

l'hyperhépatie, ils notent le passage partiel du fer hépatique, dans les lymphatiques abdominaux, médiastinaux, périphériques, et de ceux-ci, dans le différents tissus de l'organisme.

2. Théories hématogènes. — *Letulle*, en 1885, entrevoyait que la destruction globulaire est à l'origine de la sidérose, l'abondance même de dépôts ferriques, étant pour lui, une objection au mécanisme embolique.

Mais c'est seulement en 1905, avec *Regaud et Duvernay*, que les théories hématogènes prennent le pas sur les théories hépatogènes. Ces auteurs démontrent par l'expérimentation et la clinique, que l'hémolyse durable est suffisante pour entraîner une surcharge ferrugineuse, et prétendent que ce phénomène est constant au cours des cirrhoses pigmentaires, même quand il ne peut être mis manifestement en évidence. Sous l'influence de l'hémolyse, les cellules hépatiques hyperfonctionnent pour transformer l'hémoglobine mise en liberté, et bientôt elles succombent à l'infiltration : c'est alors que l'hémoglobine est amenée aux différents organes comme elle l'était au foie, pour être transformée par le même mécanisme. C'est dire qu'il ne s'agit pas là d'une infiltration, mais d'un acte fonctionnel véritable.

Cette théorie est successivement admise par : Gouget ; Marcel Labbé et Bith ; H. Claude et Sourdel ; Chalier et Nové-Josserand. Ces derniers auteurs concluent en 1913, « que le groupe des cirrhoses

pigmentaires ne doit pas être séparé des autres états pathologiques avec pigmentation ferrugineuse des organes. Il n'a pas d'individualité propre, et contrairement à l'opinion des auteurs classiques, le fer pigmentaire est ici, comme là, le résultat d'une hémolyse. D'un mot nous dirons qu'il s'agit, dans l'un et l'autre cas, d'une hémolyse sidérogène. »

3. Théorie mixte. — Entre les deux principales conceptions : — celle de Gilbert et Castaigne, qui rattache la sidérose à un hyperfonctionnement hépatique, et considère l'infiltration des autres viscères comme un acte secondaire ; et celle de Duvernay, qui attribue la sidérose à l'hémolyse, et veut que l'infiltration des viscères, même du foie, soit un hyperfonctionnement cellulaire — il y a place pour une théorie mixte, hépato-hématogène, qui a été émise par Fiessinger, dans la thèse de son élève Laurent, en 1914 : les cirrhoses pigmentaires exigent pour se produire un processus chronique d'hémolyse et une cirrhose, mais une sclérose d'un type spécial, hyperplasique par hyperhépatie, « la cirrhose entravant la fonction éliminatrice des déchets sidérosiques, l'hyperplasie permettant une longue évolution, condition nécessaire, pour que l'infiltration ait le temps de se réaliser ».

Nous voyons dans ces deux dernières théories, hématogène et mixte, apparaître un phénomène nouveau : l'hémolyse. Mais celle-ci n'est pas un processus sur lequel nous sommes parfaitement

renseignés, pas plus en ce qui concerne son existence, que sa cause, sa localisation, et son mécanisme,

Son existence ? Elle n'est pas toujours mise en évidence.

Sa cause ? Elle ne se confond pas nécessairement avec celle de la cirrhose.

Sa localisation ? Si Gilbert, Chabrol et Henri Bénard, semblent démontrer que la destruction globulaire se fait sous l'influence d'hémolysines spléniques ; Widal, Abrami et Brulé, rejettent l'idée du rôle dominant de la rate dans l'hémolyse, et croient que les hématies déjà fragilisées dans le sang circulant, peuvent être détruites dans tous les tissus.

Son mécanisme ? La substance hémolysante est-elle une hémolysine ou bien un produit chimique ou biologique, toxique pour les globules rouges, mais ne présentant pas les caractères de spécificité des hémolysines ?

Autant de questions qui restent à résoudre.

c) LA MÉLANODERMIE.

La mélanodermie comme la sidérose, pose le triple problème de la nature, de l'origine, de l'évolution des pigments mélaniques.

α) La nature des pigments mélaniques

En 1895, Mossé et Daunic, décrivent au niveau de la face profonde du stratum de Malpighi, une

substance pigmentaire, se localisant uniquement dans la couche des cellules cylindriques qui reposent sur les papilles du derme. Cette infiltration remarquable, ressemble à celle décrite au cours de la maladie d'Addison. Letulle, en 1897, note l'existence, dans les cirrhoses bronzées, d'un pigment mélanique qui lui paraît être une substance cutanée normale, élaborée alors en quantité exagérée, au sein du protoplasme de l'épithélium de la dernière rangée de la couche de Malpighi.

Enfin Jeanselme la même année, différencie nettement les deux pigments : les ferrugineux, à prédominance viscérale ; les mélaniques, à prédominance cutanée.

Depuis, cette dualité est confirmée par toutes les observations de cirrhose pigmentaire, et Achard, en 1921, dans une leçon clinique, oppose nettement la sidérodermie et la mélanodermie. La première est l'infiltration de fer dans les glandes sudoripares ; la seconde est le dépôt de mélanine dans les cellules les plus profondes de la couche de Malpighi ; et seule, ou presque seule, la mélanine serait responsable de la pigmentation cutanéomuqueuse.

Il est bien de reconnaître la nature mélanique des pigments cutanés, mais il faut avouer que sur la constitution même de la mélanine, nous ne possédons guère de précisions. Tout récemment, Dejust, en 1928, dans ses études sur la chimie physiologique de la peau, conclut : « Voici ce que nous savons de plus important sur les mélanines : ce sont des corps noirs,

à teneur azotée variable suivant leur origine, insolubles dans l'eau, solubles dans les alcalis, et qui sont formés par l'oxydation d'amino-acides phénoliques, avec perte de la fonction d'acide aminé ».

β) L'origine des pigments mélaniques

Carnot, en 1896, dans sa belle thèse sur le mécanisme de la pigmentation ; Gilbert et Lereboullet, en 1902, dans leur publication sur les mélanodermies d'origine biliaire ; Castaigne, en 1910, dans son Manuel des maladies du foie et des voies biliaires ; admettent la transformation du pigment ocre en pigment noir, ce qui revient à penser que la mélanine a un lien étroit avec le pigment colorant du sang.

Malheureusement, les recherches de ces dernières années n'ont pas confirmé ces premiers travaux. D'une part, on constate la formation de mélanine en l'absence d'éléments du sang, ou encore avant leur apparition, chez les mollusques, par exemple. D'autre part, la présence d'un noyau pyrrolique dans la molécule mélanique, qui serait un argument de poids en faveur de la provenance hématique du pigment, n'est pas démontrée ; il faut même insister sur ce point, écrit Dejust : « ni la présence de pyrrohol dans les produits de décomposition de la mélanine, ni l'obtention d'une des réactions colorées du pyrrohol avec la mélanine, ne prouvent pas que la mélanine renferme un noyau pyrrolique, car celui-ci peut se former pendant le chauffage

nécessaire, pour obtenir l'hydrolyse ou la réaction colorée. Plus important d'ailleurs, que la présence éventuelle d'un noyau pyrrolique dans la mélanine, serait d'en pouvoir déduire, que la substance mère de la mélanine est un composé pyrrolique. Mais une semblable déduction serait illégitime, car une mélanine artificielle, préparée à partir d'un corps qui ne renferme pas de noyau pyrrolique, tel que la dopa, donne néanmoins la réaction colorée du pyrrol. Cette constatation retire toute importance à la recherche du pyrrol dans les produits de décomposition de la mélanine ».

Ne provenant pas des pigments sanguins, la mélanine constituée par l'oxydation d'amino-acides phénoliques avec perte de la fonction d'acide animé, ne peut dériver que de la désintégration des albuminoïdes.

Lœper, au cours de remarquables recherches poursuivies, de 1925 à 1928, en collaboration avec ses élèves, et parues dans la thèse d'Ollivier, dans les comptes-rendus de la Société Médicale des Hopitaux, et de la Société de Biologie, concilie très habilement les deux théories précédentes. Il considère la mélanine comme une substance thio-aminée, et démontre par l'expérimentation et la clinique, que la destruction globulaire met en liberté des acides animés et du soufre ; il conclue que les deux pigments, la sidérine et la mélanine ont une origine commune : l'hémolyse ; mais alors que la sidérine vient de l'hématine, c'est la globine qui donne la mélanine.

γ) L'évolution des pigments mélaniques

Par quel mécanisme les substances protéiques, quelle que soit leur origine, peuvent-elles se transformer en pigments mélaniques ?

Castaigne, Duvernay, parlent bien dans leurs travaux de la transformation des pigments ferrugineux en pigments mélaniques, mais ils y font allusion avec tant de discrétion, que leur conception n'apparaît pas très clairement à la lecture de leurs publications. Il faut donc arriver en 1916, pour voir le problème de la mélanogénèse entrer dans une ère nouvelle, avec l'École de Bruno-Bloch (de Zurich) :

1^o *Bruno-Bloch*, partant de la constitution de la mélanine, est conduit à immerger des coupes de peau humaine et animale dans différentes solutions d'acides aminés, surtout d'adrénaline, de tyrosine, de dioxyphénylalanine. Il remarque que, seules, les coupes plongées dans une solution de dioxyphénylalanine, qu'il appelle par abréviation « dopa », présentent après vingt-quatre heures d'immersion, des grains de mélanine à l'examen histologique, grains visibles seulement dans les cellules de la couche profonde de Malpighi. Il en conclue que le chromogène est bien la dopa, et que le ferment oxydant est une diastase, la dopase.

Cette théorie est très séduisante. Elle a cependant contre elle, qu'elle est basée sur des preuves indirectes. Jamais, on n'a pu déceler, dans la peau humaine ni

dans celle des animaux supérieurs, la présence de dopa. Jamais non plus, on n'a pu extraire de ces mêmes peaux, une solution de dopase. Il est vrai que : la dopase demande pour être isolée, des conditions d'asepsie, de température, et surtout de pH cellulaire, qui n'ont pas été très rigoureusement observées, et que la dopa n'a pas été beaucoup recherchée, les auteurs se méfiant avec raison de l'hydrolyse des protides difficile à éviter, qui met si facilement, pour ne pas dire presque inévitablement, des acides aminés en liberté. (Seul, Verne, en 1921, a pu déceler la tyrosine dans les cellules à pigment des crustacés décapodes).

Aussi : Przibram (1921) ; Schmalfuss et Werner (1926) ; Dejust (1927) ; ont-ils repris les expériences de Bruno-Bloch. Pour eux, la dopa et la dopase ne sont pas directement génératrices spécifiques de la mélanine, celle-ci peut provenir de chromogènes et de diastases très voisins, mais cependant différents.

Il n'est pas jusqu'à la nature fermentaire du phénomène qui ne soit discutée, depuis que Lignac en 1922, a rapporté que des fragments de peau, plongés pendant dix minutes dans l'eau bouillante, sont encore capables de se pigmenter sous l'influence d'une irradiation intense, par les rayons ultras-violet.

2^o *Læper*, en 1925, partant comme Bruno-Bloch, de la constitution de la mélanine, est conduit à rechercher une relation, entre l'hyperamino-acidémie et une pigmentation cutanée de type mélanique. Ses tentatives dans cette voie sont restées négatives. Mais

en même temps, il est frappé par l'augmentation du soufre total et surtout du soufre neutre dans le sérum des mélanodermiques. Ses recherches cliniques et expérimentales ultérieures, lui démontrent que toute destruction des hématies, et d'une manière générale toute cytolysé et toute protéolyse, libèrent du soufre ; elles établissent encore le rôle, non seulement du foie, mais de la surrénale, dans les fonctions de fixation et d'oxydation de ce dernier corps. Ainsi, Lœper est amené à considérer la mélanodermie comme une conséquence de l'imperfection d'oxydation du soufre, sans oser préciser cependant, si l'action de cette dernière est constitutive ou catalytique.

d) LE DIABÈTE

Le diabète dans les cirrhoses pigmentaires peut comme la sidérose, aggraver la sclérose hépatique ; mais pas plus que la sidérose, il ne paraît capable de la déterminer. Tout au plus admet-on habituellement, une cause commune à leur origine.

Par quel mécanisme se produit la glycosurie ?

α) Gilbert, Castaigne et Lereboullet, se basant sur les arguments que nous connaissons, la rapportent à l'hyperhépatie.

β) Parmentier et Chabrol, avec la plupart des auteurs, incriminent à son origine les altérations pancréatiques.

γ) Achard, sans nier le rôle du foie, du pancréas, et des glandes endocrines, telles que l'hypophyse

et la surrénale, croit pouvoir affirmer, que bien souvent, la cause du diabète réside dans une insuffisance glycolytique des différents tissus : « Il s'agirait plus d'une insuffisance anormale de la combustion du glucose dans l'organisme, que d'un accroissement anormal du sucre versé dans le sang ».

CHAPITRE III

ETUDE CLINIQUE

A) OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Monsieur D..... 51 ans, entre à l'hôpital de la Pitié, dans le service de Monsieur le Professeur Marcel Labbé, le 8 décembre 1930.

Antécédents du malade.

Pneumonie à 30 ans ;
Rhumatisme articulaire aigu à 38 ans ;
Bronchites tous les hivers depuis une vingtaine d'années.

Histoire de la maladie.

Il y a douze ans, c'est-à-dire à l'âge de 39 ans, apparition de douleurs dans l'hypochondre droit. Ces douleurs rappellent les coliques vésiculaires. Elles surviennent par crises apparaissant tous les cinq ou six mois ; crises se prolongeant 24 ou 48 heures ; crises suivies d'un ictère passager.

Il y a quatre ans, le malade est hospitalisé pour « diabète bronzé », à l'hôpital Cochin, dans le service de Monsieur le Professeur Vidal. Sous l'influence d'un repos relatif, d'un régime plus ou moins strict, une amélioration se pro-

duit, et il peut reprendre ses occupations jusqu'en juillet 1930. A cette époque, la réapparition des troubles digestifs, l'altération de l'état général, l'obligent à cesser son travail et le 8 décembre 1930, il entre à la Pitié, dans le service de Monsieur le Professeur Marcel Labbé.

Etat actuel. — SIGNES GÉNÉRAUX.

Amaigrissement considérable. Le poids est tombé de 65 kilogrammes à 40 kilogrammes en l'espace de 5 mois. Fatigue intense. Température oscillante, autour de 38°.

SIGNES FONCTIONNELS.

Troubles digestifs. — L'anorexie a remplacé la boulimie. La soif est toujours très vive. La diarrhée est fréquente.

Troubles respiratoires. — Toux incessante, réveillant des douleurs thoraciques erratiques, et aboutissant au rejet d'une expectoration muco-purulente, dans laquelle l'examen bactériologique révèle la présence de bacilles de Koch.

SIGNES PHYSIQUES.

Mélanodermie. — Coloration bronzée des téguments. Coloration uniforme, plus marquée à la face, aux membres supérieurs, en particulier au dos des mains, et respectant les muqueuses.

Faciès. — Varicosités des pommettes, pas de subictère conjonctival.

Thorax. — Rien.

Abdomen. — L'abdomen n'est pas distendu. Il n'y a ni ascite, ni circulation veineuse collatérale.

Membres. — Rien.

Foie. — Le foie est gros, dur, régulier, indolore. Il mesure 18 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

Rate. — La rate n'est pas palpable, mais elle est perceptible sur 8 centimètres, sur la ligne axillaire.

Poumons. — A l'auscultation des poumons, râles diffus de bronchite, avec sous-crépitations nombreux dans les 2/3 supérieurs du poumon droit, et le tiers supérieur du poumon gauche.

Cœur et vaisseaux. — Les bruits du cœur sont assourdis, réguliers, à 110. La tension artérielle est de 10-7 au Vaquez.

Système nerveux. — Le système nerveux est normal, et en particulier la force musculaire est conservée, ce qui est très important, étant donné, que la tuberculose pulmonaire pouvait évoquer le diagnostic d'insuffisance sur-rénale.

Examen des urines des 24 heures.

Quantité	2.000 cc.
Albumine.....	traces
Sucre	35 grs
Corps cétoniques	0
Urobiline	+
Pigments biliaires	0
Sels biliaires	0
Urée	16 grs
Ammoniaque	1.20 gr.
Azote total	10,26 gr.
<u>Azote uréique</u>	<u>0,76</u>
Azote total	

Examen du sang:

Globules rouges	4.300.000
Globules blancs	11.000
Polynucléaires	69
Grands mononucléaires	13
Moyens mononucléaires	7
Petits mononucléaires	10
Eosinophiles	1
Hémoglobine	80

Résistance globulaire (H-D)	52.30
Urée	0,22 gr.
Glucose	1,80 gr.
Soufre oxydé.....	15 mgr.
Soufre total	51 mgr.
Soufre oxydé	0.29
Soufre total	
BW et Hecht.....	0 et 0

Examen radiologique :

Tube digestif.....	0
Cœur	0
Poumons. — Pommelures dans toute l'étendue du poumon droit et dans la moitié supérieure du poumon gauche.	

ÉVOLUTION.

Le malade se cachectise très rapidement et meurt le 12 février 1934.

Autopsie. — EXAMEN MACROSCOPIQUE.

Le foie est très gros, il pèse 2.430 grammes, très dur, très sclérosé, entouré par un péritoine très épaissi, très adhérent, qui déchire le parenchyme hépatique sous-jacent, quand on veut le dissocier. A la coupe, la teinte rouillée est très nette, la surface de section est granuleuse, moins cependant que dans une cirrhose de Laënnec.

La vésicule biliaire contient une vingtaine de grammes d'un liquide filant.

Les voies biliaires accessoires sont normales.

Le pancréas, très difficile à séparer des tissus voisins, a également un aspect rouillé, mais seulement par plages. A la coupe, il est dur, et présente le même aspect qu'à la surface extérieure, il pèse 150 grammes.

La rate pèse 365 grammes, elle est ferme, sans plus. A la coupe, elle a dans l'ensemble un aspect violacé, cepen-

dant, on remarque quelques taches rouillées de la grandeur d'un petit pois.

Les ganglions rétro-péritonéaux et mésentériques sont durs, et de coloration brune, rouillée, très nette.

Les reins, les surrénales, le corps thyroïde, sont d'apparence normale.

Le cœur est petit, entouré par un péricarde contenant un peu de sérosité.

Les poumons présentent des lésions banales de tuberculose ulcéro-caséeuse.

EXAMEN MICROSCOPIQUE.

Le foie présente une sclérose périportale importante, avec des néoformations de canalicules biliaires, et une hyperplasie du tissu musculaire péri-vasculaire. Les granulations pigmentaires abondent dans les cellules hépatiques, les travées scléreuses, et dans les éléments musculaires hyperplasiés. Ces granulations se colorent en bleu intense par la réaction de Perls, sauf les granulations contenues dans les fibres musculaires, que nous interprétons comme des lipochromes. Dans les cellules hépatiques bourrées de granulations pigmentaires, le reste du parenchyme ne présente pas de signes manifestes de dégénérescence, et les noyaux sont parfaitement conservés. Au contraire, quelques cellules hépatiques à protoplasme vacuolaire, à noyau en voie de disparition, ne contiennent que quelques rares granulations.

Le pancréas présente une sclérose très marquée, à la fois périlobulaire et périacineuse. Dans le tissu conjonctif, existe de gros amas pigmentaires, qu'on retrouve sous forme de granulations plus fines, dans les cellules épithéliales qui sont très altérées, mais cette altération est vraisemblablement cadavérique, au moins en grande partie. Ça et là, quelques très rares îlots de Langerhans.

La rate ne contient que quelques rares granulations au niveau des corpuscules de Malpighi, et tout particulièrement à la limite de ces corpuscules et des lacs sanguins.

Les ganglions mésentériques sont peu altérés. Par place, il existe de petits groupes de leucocytes, bourrés de pigments disposés en granulations assez volumineuses.

Le cœur présente dans l'intervalle de ses fibres, un tissu conjonctif assez dense, contenant des granulations qu'on retrouve dans les cellules cardiaques elles-mêmes.

Les reins sont également sclérosés, par des fibrilles conjonctives qui dilacèrent les tubes urinifères, disséminés alors sans ordre dans le parenchyme rénal, et on aperçoit au niveau des portions sécrétantes des tubes urinifères, des pigments déposés dans les cellules endothéliales.

La peau contient quelques granulations ferrugineuses dans les cellules sudoripares, et surtout des pigments noirs dans les couches profondes de l'épiderme, pigments qu'on trouve même à l'examen direct, mais surtout après l'imprégnation à l'argent.

Dans *le corps thyroïde, les poumons et les surrénales*, nous n'avons rien remarqué susceptible d'être retenu.

OBSERVATION N° 2

Monsieur Q....., âgé de 40 ans, entre à l'hôpital de la Pitié, dans le service de Monsieur le Professeur Marcel Labbé le 27 février 1931.

Antécédents du malade.

Rien à retenir.

Histoire de la maladie.

En 1929, apparition progressive de troubles généraux :

amaigrissement et fatigue ; et de troubles génitaux : impuissance.

En août 1930, apparition de la polydipsie.

En novembre de la même année, découverte de la glycosurie qui atteignait alors, 66 grammes par litre, sans que le malade puisse préciser la quantité d'urines émises dans les 24 heures.

Etat actuel. — SIGNES GÉNÉRAUX.

Gros amaigrissement. Le poids est tombé de 53 kilogrammes à 42 kilogrammes dans les trois derniers mois.

Fatigue très marquée. Température normale.

SIGNES FONCTIONNELS.

Troubles digestifs. — Inappétence. Soif toujours vive. Constipation opiniâtre.

Troubles génitaux. — Impuissance absolue.

SIGNES PHYSIQUES.

Mélanodermie. — Pigmentation bronzée, étendue à l'ensemble des téguments et respectant les muqueuses.

Faciès. — On note surtout la rareté de la barbe, de la moustache et des sourcils.

Thorax. — Rien.

Abdomen. — L'abdomen est rétracté, il ne présente pas de circulation veineuse collatérale, et ne contient pas d'ascite.

Les testicules sont minuscules.

Membres. — Rien.

Foie. — Le foie est gros, très dur, régulier et indolore. Il mesure 23 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

Rate. — La rate n'est ni palpable ni perceptible.

Poumons. — Rien.

Cœur et vaisseaux. — Bruits du cœur normaux. Tension artérielle 11-7 au Vaquez.

Système nerveux. — Diminution des réflexes rotuliens et achilléens.

Examen des urines des 24 heures.

Quantité	2.700 cc.
Albumine	0
Sucre.....	216 gr.
Corps cétoniques	+
Urobiline	+
Pigments biliaires.....	0
Sels biliaires	0
Urée	18,7 gr.
Ammoniaque	3,21 gr.
Azote total	15,40 gr.
<u>Azote uréique</u>	<u>0.57</u>
Azote total	

Examen du sang.

Globules rouges	4.800.000
Globules blancs	9.000
Polynucléaires	61
Grands mononucléaires	7
Moyens mononucléaires	4
Petits mononucléaires	27
Eosinophiles	1
Résistance globulaire (H. D.)	51-27
Hémoglobine.....	85
Urée	0,30 gr.
Glucose	2,82 gr.
Soufre oxydé	23 mgr.
Soufre total	41 mgr.
<u>Soufre oxydé</u>	<u>0.56</u>
Soufre total	
BW et Hecht	0 et 0

Examen radiologique.

Poumons	0
Cœur	0
Tube digestif	0

EVOLUTION.

Soumis à un régime apportant 149 grammes d'hydrate de carbone, et à 30 unités d'insuline injectées quotidiennement, le malade n'a plus le 13 mars ni sucre ni corps cétoniques.

L'insuline étant supprimée le 16 mars, la glycosurie reparaît, et s'élève à 137 grammes.

La reprise du traitement fait de nouveau disparaître la glycosurie et la diacéturie, et le 20 mars, le malade n'est plus soumis qu'au régime, et se maintient jusqu'au 27 avril. A ce moment, apparition du sucre et de l'acétone, en même temps qu'un foyer de congestion pulmonaire. Le malade meurt trois jours après, de cette congestion, sans qu'on puisse affirmer, que l'hypoglycémie insulinique n'ait pas joué un certain rôle dans cette issue.

Autopsie. — EXAMEN MACROSCOPIQUE.

Le foie est très augmenté de volume, de coloration rouillée, d'aspect finement granuleux, et très dur à la coupe. Il pèse 3.750 grammes.

Le pancréas également dur, également rouillé, pèse 130 grammes.

La rate est grosse, de consistance ferme, de teinte violacée, d'un poids de 325 grammes.

Les ganglions lymphatiques mésentériques sont scléreux.

Les testicules sont très atrophiés et pèsent chacun une vingtaine de grammes.

Les poumons présentent un œdème discret des bases.

Le cœur, le corps thyroïde, les reins et les surrénales n'ont rien d'anormal.

EXAMEN MICROSCOPIQUE.

Le foie présente une sclérose périportale très développée

avec néoformations de canalicules biliaires. Dans la zone scléreuse particulièrement intense, et dans tout le parenchyme hépatique encore identifiable, de très nombreuses granulations pigmentaires, qui se colorent en bleu par la réaction de Perls.

Le pancréas est parcouru par des travées fibreuses périlobulaires et périacineuses, elles contiennent des granulations pigmentaires surtout localisées dans les cellules épithéliales. Les ilots de Langerhans ont complètement disparu.

La rate est envahie par une sclérose prédominante autour des vaisseaux. Les pigments, disposés sous forme d'amas, abondent à distance du tissu conjonctif, autour des corpuscules de Malpighi.

Quelques granulations pigmentaires sont retrouvées dans *le cœur, les reins, les glandes sudoripares*, mais pas dans *les surrénales, le corps thyroïde et les poumons*.

La peau est riche en pigments mélaniques visibles, sans coloration spéciale, dans la couche profonde de l'épiderme.

OBSERVATION N° 3

Monsieur H..... âgé de 43 ans. entre à l'hôpital Cochin, dans le service de Monsieur le Docteur Levesque, le 14 avril 1931.

Antécédents du malade.

Rien.

Histoire de la maladie.

Le malade est moribond. Tout interrogatoire est absolument impossible, et aucun renseignement ne peut nous être donné par la famille.

Etat actuel. — SIGNES GÉNÉRAUX.

Amaigrissement énorme. Température hectique, avec clochets vespéraux à 39°-40°.

SIGNES FONCTIONNELS.

Troubles respiratoires. — Toux continuelle. Expectoration abondante, nummulaire, bacillifère.

Dyspnée modérée.

Troubles digestifs. — Appétit conservé. Vomissements provoqués par les efforts de toux. Diarrhée profuse.

Troubles nerveux. — Obnubilation.

SIGNES PHYSIQUES.

Mélanodermie. — Coloration brunâtre généralisée aux téguments, mais respectant les muqueuses.

Faciès. — Teint à la fois pâle et cyanique, avec subictère des conjonctives.

Thorax. — Rien.

Abdomen. — L'abdomen, sillonné par une circulation veineuse collatérale porto-cave inférieure, est distendu par une ascite libre de moyenne abondance.

Membres. — Cicatrice d'un ulcère variqueux de la jambe droite.

Foie. — Le foie est petit, on sent son bord inférieur refoulé sous le rebord costal, et la percussion sur la ligne mamelonnaire, lui donne une hauteur de 8 centimètres.

Rate. — La rate n'est ni palpable ni percutable.

Poumons. — Dans toute l'étendue des deux poumons, l'auscultation révèle l'existence de gros râles humides, plus marqués du côté droit.

Cœur et vaisseaux. — Les bruits au cœur sont accélérés, mais normaux. La tension artérielle est de 15-10 au Vaquez.

Système nerveux. — La palpation des masses musculaires des membres inférieurs est douloureuse, et les réflexes rotuliens sont très diminués, alors que les réflexes achilléens sont abolis. Pas de signe d'Argyll-Robertson.

Examen des urines des 24 heures.

Quantité	400 cc.
Albumine	traces
Sucre	0
Corps cétoniques	0
Urobiline	+
Pigments biliaires	+
Sels biliaires	+
Urée	20, gr.
Ammoniaque.....	1,15 gr.
Azote total	13,72 gr.
Azote uréique	0,68
<u>Azote total</u>	

Examen du sang.

Globules rouges	3.700.000
Globules blancs	12.000
Polynucléaires	56
Grands mononucléaires	14
Moyens mononucléaires	16
Petits mononucléaires	9
Eosinophiles	1
Résistance globulaire (H-D)	0.4810.30
Hémoglobine	70
Urée	0,37 gr.
Glucose	1,25 gr.
Soufre oxydé.....	32 mgr.
Soufre total.....	51 mgr.
<u>Soufre oxydé</u>	0,62
<u>Soufre total</u>	
BW et Hecht.....	0 et 0

Examen radiologique.

Cœur	0
Tube digestif	0
Poumons. — Mie de pain, généralisée aux deux plages pulmonaires. A droite, deux spélonques : une petite sous claviculaire et une grande dans le lobe moyen.	

EVOLUTION.

Le malade de plus en plus cachectique meurt le 18 Avril 1931.

A l'autopsie. — EXAMEN MACROSCOPIQUE.

A l'ouverture de l'abdomen, il s'écoule une dizaine de litres, d'un liquide séro-sanguinolent. Les anses intestinales sont collées entre elles par des pseudo-membranes, de coloration jaunâtre, de consistance molle, et il est extrêmement difficile, de les séparer les unes des autres. Il existe donc manifestement des lésions de tuberculose péritonéo-intestinale.

Le foie, la rate, le pancréas, sont très adhérents au diaphragme, au péritoine et aux anses intestinales ; ils sont très difficiles à extérioriser, et en particulier, nous ne pouvons retirer qu'un pancréas morcellé.

Le foie est petit, il pèse 1.170 grammes. Il est entouré par une capsule épaissie, adhérente au parenchyme et aux organes voisins. A la coupe : il est dur, de coloration franchement rouillée, et parsemé de granulations qu'on ne pouvait pas voir à la surface recouverte par un péritoine impossible à dissocier.

La rate est grosse, pèse 270 grammes ; elle est ferme, entourée par une coque de périsplénite.

Le pancréas, ou plus exactement les morceaux de pancréas, sont très durs et rouillés.

Les poumons sont des éponges de pus, dans lesquelles on ne reconnaît plus, que des magmas ulcéro-caséeux. Ils sont enveloppés par des plèvres très adhérentes aux poumons, et plus encore à la paroi.

Le cœur est petit, mou, ne présente pas de lésions valvulaires.

A l'intérieur du péricarde, un léger épanchement séreux.

Les reins sont petits et d'apparence normale.

Les surrénales ne présentent aucune altération macroscopique.

Des fragments sont prélevés sur ces différents organes et sur *la peau, le corps thyroïde, les testicules*.

EXAMEN MICROSCOPIQUE.

Le foie, présente une sclérose périportale intense, avec de petites néoformations de canalicules biliaires, et rétractions du tissu conjonctif, qui s'insinue, suivant la direction des capillaires radiés, à l'intérieur des lobules, de sorte que les travées hépatiques sont assez dissociées. Les cellules hépatiques contiennent par places de grosses vacuoles graisseuses, et de fines, mais assez nombreuses granulations, qu'on retrouve dans les blocs fibreux. Les granulations se colorent en bleu par la réaction de Perls.

Le pancréas, est également le siège d'une sclérose intense, péri-lobulaire et péri-acineuse. Les cellules sont assez bien conservées, sauf dans les îlots de Langerhans. Elles contiennent des pigments, qu'on retrouve dans les travées de sclérose, mais en beaucoup moins grande abondance.

La rate a un aspect bigarré, surtout à cause des grosses masses pigmentaires disposées au sein des cordons de Billroth. Les corpuscules de Malpighi semblent plutôt épargnés.

Le cœur a un aspect histologique normal, il faut seulement signaler la présence de très rares masses pigmentaires.

La peau ne contient pas de pigments ferrugineux, même dans les glandes sudoripares, par contre, de nombreuses granulations mélaniques, seulement visibles après imprégnation à l'argent.

Le cœur, les poumons, le corps thyroïde, les surrénales les ganglions et les testicules ne contiennent pas trace de pigments.

OBSERVATION N° 4

Monsieur B..... âgé de 57 ans, entre à l'hôpital Laënnec, dans le service de notre maître Monsieur le Professeur Baudouin, le 26 janvier 1931.

Antécédents du malade.

Habitudes éthyliques avouées.

Histoire de la maladie.

Il y a un an, le malade commence à présenter des troubles digestifs : anorexie, vomissements alimentaires et bilieux, alternatives de diarrhée et de constipation ; des troubles nerveux : céphalée, vertiges, amblyopie ; des hémorragies : épistaxis et gingivorragies ; des troubles généraux : amaigrissement. Il y a un mois, l'augmentation de volume de son abdomen l'inquiète, l'incite à cesser ses occupations, pour entrer à l'hôpital.

Etat actuel. — SIGNES GÉNÉRAUX.

Amaigrissement modéré. Asthénie intense. Température entre 37°7 et 38°.

SIGNES FONCTIONNELS.

Troubles digestifs. — Anorexie absolue. Constipation opiniâtre.

SIGNES PHYSIQUES.

Mélanodermie. — Coloration brunâtre des téguments sans atteinte des muqueuses. C'est une coloration maximum aux régions découvertes, et non uniforme, de petites

tâches lenticulaires se détachent sur un fond un peu moins foncé.

Facies. — Le teint est terreux, les pommettes variqueuses, les conjonctives subictériques.

Thorax. — Rien.

Abdomen. — L'abdomen sillonné par une circulation veineuse collatérale à type portal, est distendu par une ascite libre, qui ne gêne pas la palpation des organes profonds.

Membres. — Les membres inférieurs sont œdématisés. Dans l'aîne gauche, il existe une hernie inguinale réductible.

Foie. — Le foie est gros, mesurant 16 centimètres sur la ligne mamelonnaire, Son bord inférieur et sa face antérieure sont facilement perceptibles, et nous montrent le foie non seulement gros, mais dur, régulier, légèrement douloureux.

Rate. — La rate n'est ni palpable ni percutable.

Poumons. — L'examen des poumons ne révèle rien à droite, mais à gauche et en arrière dans le tiers supérieur, on entend une bouffée de râles sous-crépitaunts.

Cœur et vaisseaux. — Les bruits du cœur sont assourdis, réguliers. La tension artérielle est de 13-7 au Vaquez Gingivorragies.

Système nerveux. — Le système nerveux est normal.

Examen des urines des 24 heures.

Quantité	600 cc.
Albumine.....	0
Sucre	0
Corps cétoniques	0
Urobiline	+
Pigments biliaires.....	+
Sels biliaires	+
Urée	13 gr.

Roger Even.

Ammoniaque	0,80 gr.
Azote total	10,28 gr.
Azote uréique	0,59
<u>Azote total</u>	

Examen du sang :

Globules rouges	4.000.000
Globules blancs.....	25.000
Polynucléaires	80
Grands mononucléaires.....	2
Moyens mononucléaires	10
Petits mononucléaires.....	7
Eosinophiles	1
Résistance globulaire (H. D)	0,47 — 0,18
Hémoglobine.....	80
Urée	0,51 gr.
Glucose	1,15 gr.
Soufre oxydé	21 mgr.
Soufre total	62 mgr.
<u>Soufre oxydé</u>	0,33
<u>Soufre total</u>	
BW et Hecht	0 et 0

Examen radiologique :

Tube digestif	0
Cœur	0
Poumons. — Ombres périhilaires très accusées.	

ÉVOLUTION.

Pendant quelques jours, l'état est stationnaire, puis le 11 février, le malade se plaint d'un point de côté avec frissons et température à 40°. Le lendemain, nous découvrons un foyer congestif à la base pulmonaire gauche. Rapidement tout rentre dans l'ordre, et une semaine après, on ne perçoit plus aucun signe de cette congestion pulmonaire grippale.

A partir des premiers jours de mars, la température qui

alors se maintenait autour de 38°, s'abaisse autour de 37° pour ne plus remonter, en même temps que s'installe une diarrhée profuse, et que l'abdomen diminue de volume. A plusieurs reprises, le malade très cachectisé tombe dans une torpeur progressive voisine du coma. La mort survient le 7 avril.

A l'autopsie. — EXAMEN MACROSCOPIQUE.

A l'ouverture du thorax et de l'abdomen, on note un gros épanchement pleural gauche, et un petit épanchement péritonal, tous les deux hémorragiques.

Le foie est gros, il pèse 2.100 grammes, il est de coloration franchement rouillée. Sa surface est irrégulière, parsemée de fines granulations. Le péritoine périhépatique est très adhérent à la coupole diaphragmatique, et au parenchyme sous-jacent.

Les voies biliaires sont infiltrées.

La rate est petite, dure, entourée d'une coque très épaisse de périspélénite.

Le pancréas est induré, de coloration rougeâtre.

Les poumons, présentent de la stase particulièrement intense au niveau des lobes inférieurs surtout gauche.

Le cœur est flasque et ne présente pas de lésions valvulaires.

Les reins sont atrophies, traversés par des bandelettes fibreuses.

Les surrénales, le corps thyroïde et les testicules sont d'apparence normale.

Des fragments de *peau* et des différents organes examinés sont prélevés.

EXAMEN MICROSCOPIQUE.

Le foie présente une sclérose périportale, mais deux points sont à souligner. D'une part, c'est une sclérose jeune où les éléments cellulaires dominent sur les fibrilles ;

d'autre part, il n'y a pas de néoformations de canalicules biliaires. Dans certaines zones, les cellules hépatiques ont conservé leur apparence normale, avec des noyaux bien colorés, et un protoplasme homogène, mais dans d'autres zones, les noyaux sont flous, étalés, quelquefois en cariolyse, et les cellules hépatiques plus ou moins vacuolisées. Des granulations brunes sont contenues dans les cellules hépatiques, et quelques travées scléreuses. Ces granulations nous paraissent aussi abondantes, et peut-être davantage, dans les cellules les plus altérées. Ces granulations brunes se colorent en vert bouteille, sur les coupes traitées par la réaction de Perls, et en bleu intense, quand les coupes ont été oxydées par le Lugol, avant de subir la réaction au ferrocyanure de potassium et à l'acide chlorhydrique dilué.

Le pancréas est en dégénérescence scléro-kystique, avec oblitération presque totale des canaux excréteurs, et atrophie progressive du parenchyme. Sur toute la coupe, nous n'avons pas trouvé un seul îlot de Langerhans, et pas la moindre granulation pigmentaire.

La rate est presque complètement deshabillée, et légèrement sclérosée autour des corpuscules de Malpighi.

Les reins n'ont pas d'altération importante. Tout au plus, peut-on noter que les tubes sont un peu dissociés par une atmosphère conjonctive moins discrète que normalement. Les cellules de quelques rares tubes contiennent des granulations, qui présentent les mêmes réactions que les granulations hépatiques.

La peau est très riche en granulations noires, qui n'apparaissent qu'après l'imprégnation à l'argent. Ces granulations mélaniques siègent dans la couche la plus profonde de l'épiderme.

Les poumons, le cœur, le corps thyroïde, les surrénales, les testicules ne présentent aucune altération.

OBSERVATION N° 5

Monsieur B....., âgé de 59 ans, entre à l'hôpital Beaujon le 8 février 1931, dans le service de Monsieur le Docteur de Massary.

Antécédents du malade.

Paludisme.

Dysenterie amibienne.

Histoire de la maladie.

Il y a 12 ans, le malade alors âgé de 47 ans, accuse : des troubles digestifs ; des petites hémorragies nasales et gingivales ; une fatigabilité anormale et un certain degré d'amaigrissement. Ces troubles très marqués pendant quelques mois, s'atténuent par la suite, pour s'accroître cinq ans après, et l'obliger à cesser tout travail. L'an dernier, il fait un premier séjour de 4 mois à l'hôpital Beaujon. Il se souvient que les médecins sont frappés par son teint, sa soif, l'abondance des urines, mais il ne sait préciser, ni la date d'apparition de ces symptômes, qu'il fait remonter vaguement à deux ou trois ans, ni leur intensité, et aucun renseignement complémentaire ne peut nous être donné dans le service où il est hospitalisé à l'époque.

Etat actuel. — SIGNES GÉNÉRAUX.

Amaigrissement considérable. Le poids est passé de 71 kilogrammes à 49 kilogrammes en 8 mois. Abattement extrême. Température normale.

SIGNES FONCTIONNELS.

Troubles digestifs. — Anorexie absolue. Diarrhée fréquente.

Troubles respiratoires. — Quintes de toux. Point de côté à la base gauche pulmonaire. Expectoration purulente minime surmontée d'une mousse abondante, sans bacilles de Koch.

SIGNES PHYSIQUES.

Mélanodermie. — Coloration brunâtre des téguments. Coloration uniforme maximum à la face, au dos des mains, et respectant les muqueuses.

Faciès. — Les traits sont tirés, le teint pâle, les conjonctives teintées par un subictère.

Thorax. — Le thorax présente une cicatrice d'un abcès froid costal.

Abdomen. — L'abdomen est retracté. Ni ascite, ni circulation veineuse collatérale.

Membres. — Rien.

Foie. Le foie est un peu gros. Il mesure 13 centimètres sur la ligne mamelonnaire, dépassant de 3 centimètres le rebord costal.

Rate. — La rate est percutable sur une hauteur de 5 centimètres sur la ligne axillaire.

Cœur et vaisseaux. — Les bruits du cœur sont assourdis et accélérés. La tension artérielle est de 10-6 au Vaquez.

Poumons. — L'auscultation des poumons révèle une diminution du murmure vésiculaire au sommet gauche, et quelques râles sous-crépitaux à la base droite.

Système nerveux. — Le système nerveux est normal.

Examen des urines des 24 heures.

Quantité	800 cc.
Albumine.....	0

Sucre	14 gr.
Corps cétoniques	0
Urobiline	+
Pigments biliaires	traces
Sels biliaires	traces
Urée	14 gr.
Ammoniaque	1,10 gr.
Azote total	8,65 gr.
Azote uréique	0,70
<u>Azote total</u>	

Examen du sang.

Globules rouges	5.540.000
Globules rouges	10.000
Polynucléaires	59
Grands mononucléaires	5
Moyens mononucléaires	18
Petits mononucléaires	17
Eosinophiles	1
Résistance globulaire (H. D.)	0,50 — 0,28
Hémoglobine	100
Urée	0,48 gr.
Glucose	1,65 gr.
Soufre oxydé	14 mgr.
Soufre total	32 mgr.
Soufre oxydé	0,43
<u>Soufre total</u>	
BW et Hecht	0 et 0

Examen radiologique.

Tube digestif	0
Cœur. Débordement du bord droit du sternum.	
Poumons. Calcifications bilatérales préhilaires.	
Au sommet gauche, une caverne sous-claviculaire.	
A la base droite, une surélévation du diaphragme peu mobile.	

ÉVOLUTION.

Le 12 février, le malade meurt dans un tableau d'ictère grave, où dominent la torpeur, les hémorragies, l'hypothermie.

Autopsie. — EXAMEN MACROSCOPIQUE.

Nous pratiquons l'autopsie le lendemain. A l'ouverture du thorax et de l'abdomen, ni épanchements pleuraux, ni épanchement péritonéal.

Le foie est adhérent à la coupole diaphragmatique droite, et tout à fait libre dans le reste de son étendue. Il est un peu gros, pesant 1515 grammes. Il est de la coloration jaune-roux, d'aspect clouté. Une masse arrondie, de la grosseur d'une orange, apparaît à la surface du lobe droit ; elle est limitée par un anneau scléreux. A la coupe : le foie est dur, parsemé de petits nodules adénomateux, lenticulaires, l'un d'eux plus volumineux est de la grosseur d'une châtaigne ; la grosse masse arrondie coupée, contient une substance verdâtre, ramollie, franchement purulente en son centre.

Les voies biliaires sont en apparence normales.

Le pancréas, de coloration normale, n'est ni très dur, ni très adhérent.

La rate assez grosse pèse 330 grammes. Elle est violacée, diffluente, entourée d'une coque très épaisse et très adhérente aux organes voisins.

Les reins pèsent 160 grammes chacun, et semblent normaux.

Les poumons présentent de la congestion passive des bases, plus marquée à droite, quelques calcifications dans les régions scissurales et parahilaires, une caverne au sommet gauche, entourée d'une coque pleurale particulièrement épaisse et adhérente.

Le cœur ne paraît pas altéré, mais sur l'aorte il existe quelques calcifications sus-sigmoïdiennes.

Des fragments *de peau*, du *corps thyroïde*, des *surrénales* et de tous les organes examinés sont prélevés.

EXAMEN MICROSCOPIQUE.

Le foie présente une sclérose périportale assez importante,

et à un endroit un nodule adénomateux biliaire extra-hépatique. Autour de ce nodule, il existe une capsule épaisse, contenant dans son sein des néo-canalicules biliaires et des travées hépatiques étouffées. La capsule de Glisson est légèrement épaissie, richement vascularisée, et envoie à l'intérieur, un éperon conjonctif dans lequel se trouve une nouvelle petite zone adénomateuse, rappelant par sa structure, plutôt la sclérose kystique canaliculaire de Favre, que l'adénome sous-jacent. Les cellules hépatiques sont les unes presque normales, les autres en voie de dégénérescence graisseuse. Les granulations pigmentaires ocres et brunes sont particulièrement abondantes dans les cellules hépatiques, qui semblent encore noyées dans les nodules inflammatoires péri-portaux jeunes. La réaction de Perls, colore les granulations ocres, en bleu, et les granulations brunes, plus nombreuses, en vert bouteille. Toutes les granulations prennent la coloration bleu de prusse, lorsque la coupe est oxydée, avant d'être traitée par la réaction de Perls. Point important à signaler : quelques granulations pigmentaires sont retrouvées dans les cellules de l'adénome biliaire.

Le pancreas très altéré dans ses cellules épithéliales, présente en outre une sclérose périlobulaire et interlobulaire. Des granulations pigmentaires exclusivement brunes, ne se colorant en bleu par la réaction de Perls, qu'après oxydation, sont trouvées dans les cellules parenchymateuses, et quelques-unes dans les travées conjonctives.

La rate contient du pigment ocre dans de grandes cellules rondes, irrégulièrement disséminées dans la pulpe de l'organe.

Les reins, les surrénales, les poumons, le cœur, le corps thyroïde, n'ont rien de particulier.

La peau présente deux sortes de pigments. Des granulations mélaniques nombreuses, visibles après imprégnation à l'argent, et quelques très rares granulations ferrugineuses,

se colorant en bleu par la réaction de Perls. Les premières sont localisées dans la couche profonde de l'épiderme, et les secondes dans les glandes sudoripares.

OBSERVATION N° 6

Monsieur B....., âgé de 69 ans, entre à l'hôpital Necker, dans le service de Monsieur le Professeur Maurice Villaret, le 11 janvier 1931.

Antécédents du malade.

Variole a 7 ans.

Blennorragie à 22 ans.

Bronchites tous les hivers depuis une quinzaine d'années.

Habitudes éthyliques avouées.

Histoire de la maladie.

Depuis trois mois, la malade accuse outre de la fatigue, des troubles digestifs marqués par de l'anorexie, de la constipation, et des douleurs dans l'hypochondre droit.

Etat actuel. — SIGNES GÉNÉRAUX.

Amaigrissement. Le poids est descendu de 66 kilogrammes à 52 kilogrammes en trois mois. Asthénie. Température normale.

SIGNES FONCTIONNELS.

Troubles digestifs. — Inappétence. Constipation opiniâtre.

SIGNES PHYSIQUES.

Mélanodermie. — Coloration brunâtre des téguments, avec quelques taches sur les muqueuses buccales à la face interne des joues.

Facès. — Visage émacié, avec pommettes variqueuses et conjonctives ictériques.

Thorax. — Rien.

Abdomen. — L'abdomen sillonné par une circulation veineuse collatérale porto-cave inférieure, est distendu par une ascite assez abondante.

Membres. — Lésions eczémateuses.

Foie. — Le foie n'est perceptible que sous le rebord costal. On sent alors son bord inférieur qui est très dur, régulier, et douloureux.

Rate. — La rate est percutable sur une hauteur de 5 centimètres sur la ligne axillaire.

Cœur et vaisseaux. — Les bruits du cœur sont normaux.

La tension artérielle est de 13-7 au Vaquez. Fréquence d'épistaxis.

Poumons. — A l'examen des poumons, râle diffus de bronchite chronique.

Système nerveux. — Rien à signaler.

Examen des urines des 24 heures.

Quantité	1.100
Albumine.....	0
Sucre	0
Urobiline	+
Pigments biliaires.....	+
Sels biliaires	+
Urée	7 gr.
Ammoniaque	0,80 gr.
Azote total	5 gr.
<u>Azote uréique</u>	<u>0,65</u>
Azote total	

Examen du sang.

Globules rouges	3.360.000
Globules blancs	12.000
Polynucléaires	72
Grands mononucléaires.....	9
Moyens mononucléaires.....	7
Petits mononucléaires.....	11
Eosinophiles.....	1
Résistance globulaire (H. D)	0,48 — 0,20
Hémoglobine.....	70
Urée	0,58 gr.
Glucose	0,80 gr.
Soufre oxydé	11 mgr.
Soufre total	22 mgr.
<u>Soufre oxydé</u>	0,50
<u>Soufre total</u>	
BW et Hecht	0 et 0

Examen radiologique.

Tube digestif	0
Cœur	0
Poumons	Thorax d'emphysémateux.

ÉVOLUTION.

Le malade se cachectise progressivement, et meurt le 12 février.

Autopsie. — EXAMEN MACROSCOPIQUE.

A l'ouverture du thorax, et de l'abdomen, pas d'épanchements pleuraux, mais 5 à 6 litres d'une ascite hémorragique.

Le foie rappelle tout à fait le foie de la cirrhose de Laënnec, Il est petit, clouté, de coloration jaunâtre, avec çà et là quelques plages brunes. Il est très adhérent, et très dur à la coupe. Son poids est de 1170 grammes.

Le pancréas est d'une dureté ligneuse. Il est très adhérent, de coloration blanchâtre. Très atrophié, il ne pèse que 110 grammes.

La rate est ferme et présente deux petits infarctus ; elle pèse 200 grammes.

Les poumons sont très distendus et œdémateux. Une abondante sérosité s'écoule à la coupe.

Le cœur est petit, et l'aorte présente au-dessus des valvules des calcifications.

Les reins, les *capsules surrénales*, le *corps thyroïde* et des fragments de *peau* sont également prélevés.

EXAMEN MICROSCOPIQUE.

Le foie présente une sclérose péri-portale jeune, faiblement organisée, riche surtout en éléments cellulaires avec un développement modéré de néo-canalicules biliaires. Les cellules hépatiques ne paraissent pas très altérées, la plupart des noyaux sont conservés, seul le protoplasme de certaines plages cellulaires est en voie de dégénérescence granuleuse. Sur plusieurs coupes, nous avons recherché longuement les pigments par la réaction de Perls, précédée ou non d'oxydation ; nous n'avons pu mettre en évidence que quelques très rares granulations, pratiquement négligeables, et qu'on rencontre dans toutes les cirrhoses.

Le pancréas présente une sclérose plus intense que la sclérose hépatique, surtout périlobulaire, et discrètement périlangerhansienne. Les altérations cellulaires sont intenses, mais nous croyons qu'il s'agit d'altérations cadavériques. Il n'y a pas de pigments.

La rate est parsemée çà et là de foyers hémorragiques, mais il n'y a pas trace ni de sclérose ni de pigmentation ferrugineuse.

La peau contient dans la couche profonde de l'épiderme, sans coloration et plus encore après imprégnation à l'argent, de nombreuses granulations mélaniques. Les glandes sudoripares sont intactes.

Rien à signaler, au niveau des *reins*, des *surrénales*, du *cœur*, des *poumons* et du *corps thyroïde*.

OBSERVATION N° 7

Monsieur S..... âgé de 72 ans, entre à l'hôpital Tenon, dans le service de Monsieur le Professeur agrégé Lian, le 17 juillet 1930.

Antécédents du malade.

Signes manifestes d'éthylisme.

Histoire de la maladie.

Il y a 6 mois, en décembre 1929, apparition d'une soif et d'une faim exagérées. Le malade prétend manger à l'époque 1550 grammes de pain par jour, et boire quatre à cinq litres de vin, coupé avec de l'eau. Un premier examen pratiqué à la consultation de l'hôpital Tenon, montre la présence de 40 grammes de sucre par litre, et dès ce premier examen, il se souvient que l'attention du médecin a été attirée sur le foie. Sous l'influence d'un régime, qui ne paraît pas avoir été suivi de très près, une amélioration se produit dans l'état général, mais la soif et la faim restent toujours anormalement marquées.

Etat actuel. — SIGNES GÉNÉRAUX.

Amaigrissement de 27 kilogrammes en 10 mois. Fatigue intense. Température normale.

SIGNES FONCTIONNELS.

Troubles digestifs. — L'anorexie a remplacé la boulimie depuis un mois. Soif vive.

Troubles nerveux. — Prurit intense.

SIGNES PHYSIQUES.

Mélanodermie. — Coloration bronzée des téguments, sans atteinte des muqueuses.

Faciès. — Visage amaigri, et subictère conjonctival.

Thorax. — Rien.

Abdomen. — Pas de circulation veineuse collatérale, mais ascite libre de moyenne abondance.

Membres. — Lésions de grattage.

Foie. — Le foie est gros, dur, régulier, indolore. Il mesure 25 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

Rate. — La rate est palpable sur une hauteur de 4 centimètres sur la ligne axillaire.

Poumons. — Rien.

Cœur et vaisseaux. — Les bruits du cœur sont affaiblis, réguliers. La tension artérielle est de 11-8 au Vaquez.

Système nerveux. — Du côté du système nerveux, on note une atrophie des muscles de la loge antéro-externe des jambes, et une diminution considérable des réflexes achilléens. Les réflexes rotuliens sont normaux.

Examen des urines des 24 heures.

Quantité	2.400 cc.
Albumine.....	0
Sucre	110 gr.
Corps cétoniques	0
Urobiline	+
Pigments	+
Sels	0
Urée	21 gr.
Ammoniaque	1, 3 gr.
Azote total	12,53 gr.
Azote uréique	0,75
Azote total	

Examen du sang.

Globules rouges	4.200.000
Globules blancs	6.000
Polynucléaires	72
Grands mononucléaires	6
Moyens mononucléaires	11
Petits mononucléaires	11
Eosinophiles	0
Résistance globulaire (H. D)	46 — 40
Hémoglobine.....	100
Urée	0,62 gr.
Glucose	3,74 gr.
Soufre oxydé	22 mgr.
Soufre total	52 mgr.
<u>Soufre oxydé</u>	0,42
<u>Soufre total</u>	
BW et Hecht	0 et 0

Radiologie.

Tube digestif	0
Cœur	0
Poumons	0

OBSERVATION N° 8

Madame A..... 47 ans, entre à l'hôpital Necker, dans le service de Monsieur le Professeur Maurice Villaret, le 15 janvier 1931.

Antécédents de la malade.

Rien.

Histoire de la maladie.

Les premiers troubles présentés par la malade remontent à janvier 1929, et sont marqués par de l'amaigrissement, de la polyphagie, de la polydipsie, et cinq mois plus tard, par une pigmentation du visage, rapidement généralisée à tout le corps. Un premier médecin consulté constate outre un gros foie, une glycosurie de 50 grammes par litre et soumet la malade à un traitement par l'insuline pendant deux mois. Sous l'influence d'un régime plus ou moins strict, une amélioration très sensible se produit, mais vers la fin de 1930, les troubles réapparaissent, et obligent la malade à entrer à l'hôpital.

Etat actuel. — SIGNES GÉNÉRAUX.

Asthénie modérée. Pas d'amaigrissement sensible. Température normale.

SIGNES FONCTIONNELS.

Troubles digestifs. — Polydipsie et polyphagie discrètes. Douleurs dans l'hypochondre droit. Alternatives de diarrhée et de constipation.

SIGNES PHYSIQUES.

Mélanodermie. — Le cou, et le dos des mains présentent une coloration bronzée, plus effacée que le reste des téguments, et n'atteignant pas les muqueuses.

Faciès. — Très coloré, avec teinte subictérique de conjonctives.

Thorax. — rien.

Abdomen. — L'abdomen est ballonné, mais ni ascite, ni circulation veineuse collatérale.

Membres. Œdème phlébitique des membres inférieurs.

Foie. — Le foie est gros, ferme, régulier, légèrement

sensible. Il mesure 23 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

Rate. — La rate n'est ni palpable, ni percevable.

Poumons. — Rien.

Cœur et vaisseaux. — Bruits du cœur normaux. Tension artérielle : 14-9 au Vaquez.

Système nerveux. — Rien à signaler.

Examen des urines des 24 heures.

Quantité	2.400 cc.
Albumine.....	0
Sucre	28 gr.
Corps cétoniques	traces
Urobiline	+
Pigments biliaires	traces
Sels biliaires	0
Urée	13 gr.
Ammoniaque	1,40 gr.
Azote total	8,43 gr.
<u>Azote uréique</u>	0,72
Azote total	

Examen du sang.

Globules rouges	4.200.000
Globules blancs	8.400
Polynucléaires	66
Grands mononucléaires	11
Moyens mononucléaires	7
Petits mononucléaires.....	15
Éosinophiles	1
Hémoglobine.....	85
Résistance globulaire (H. D)	0,48 — 0,28
Urée	0,40 gr.
Glucose	2,25 gr.
Soufre oxydé	26 mgr.
Soufre total	98 mgr.
<u>Soufre oxydé</u>	0,26
Soufre total	
BW et Hecht	0 et 0

La malade est soumise au régime, et à l'insuline. Elle est rapidement améliorée, et un mois après, elle sort de l'hôpital avec un bon état général, n'accusant plus, que des vagues troubles dyspeptiques. Les urines ne contiennent plus de sucre, et la glycémie est tombée à 1,80 gr.

Nous revoyons la malade le 9 juillet 1931. Elle se trouve très bien, cependant la soif est toujours vive, et les urines contiennent 30 grammes de sucre par 24 heures, malgré un régime assez strict, mais sans insuline. La pigmentation nous paraît plus marquée qu'il y a six mois. La résistance globulaire, mesurée par le procédé des hématies déplasmatisées est normale : 48-28.

OBSERVATION N° 9

Monsieur P..... 33 ans, entre à l'hôpital St Antoine, dans le service de Monsieur le Professeur Bezançon, le 7 juin 1930.

Antécédents du malade.

Blennorragie à 17 ans.

Histoire de la maladie.

Le début des troubles présentés par le malade remonte au printemps 1927. Il est marqué par des troubles digestifs : anorexie, vomissements bilieux, diarrhée, douleurs coliques ; des troubles généraux : amaigrissement et fatigue ; des signes physiques : coloration grisâtre d'abord localisée au dos des mains, puis étendue à la face et enfin généralisée. En septembre 1928, le malade est admis à l'Hôpital Necker, où il fait un premier séjour de 7 mois, suivi d'une convalescence en Bretagne d'avril 1929 à novembre de la

même année. A son retour à Paris, il reprend son travail, mais bientôt très fatigué, il entre une seconde fois à l'hôpital Necker, où il reste jusqu'en avril 1930. Il quitte l'hôpital Necker pour St Maurice, d'où il est dirigé sur l'hôpital St Antoine.

Etat actuel. — SIGNES GÉNÉRAUX.

Fatigue extrême. Pas d'amaigrissement. Température normale.

SIGNES FONCTIONNELS.

Troubles cardiaques. — Palpitations fréquentes.

SIGNES PHYSIQUES.

Mélanodermie. — Coloration grisâtre, uniforme des téguments, avec une tâche lenticulaire sur la face interne de la joue droite.

Faciès. — Pommettes avec varicosités et conjonctives subictériques.

Thorax. — Rien.

Abdomen. — L'abdomen est très augmenté de volume, moins par l'ascite qui reste modérée, que par la distension gazeuse. Circulation veineuse collatérale porto-cave inférieure.

Membres. — Rien.

Foie. — Le foie est gros, dur, régulier, indolore. Il mesure 18 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

Rate. — La rate est percevable sur 7 centimètres sur la ligne axillaire.

Poumons. — Rien.

Cœur et vaisseaux. — Au cœur, bruit de galop. La tension artérielle est de 15-8 au Vaquez. Hémorroïdes procidentes.

Système nerveux. — Rien.

Examen des urines des 24 heures.

Quantité	1.200 cc.
Albumine.....	0
Sucre.....	0
Corps cétoniques	0
Urobiline	+
Pigments biliaires	0
Sels biliaires	0
Urée	16 gr.
Ammoniaque.....	1,30 gr.
Azote total	9,33 gr.
<u>Azote uréique</u>	0,80
Azote total	

Examen du sang.

Globules rouges	4.300.000
Globules blancs	5.000
Polynucléaires	68
Grands mononucléaires	5
Moyens mononucléaires.....	10
Petits mononucléaires.....	14
Résistance globulaire (H. D)	0,47 — 0,22
Hémoglobine.....	80
Urée	0,35 gr.
Glucose	0,92 gr.
Soufre oxydé	92 mgr.
Soufre total	140 mmgr.
<u>Soufre oxydé</u>	0,34
Soufre total	
B. W et Hecht	0 et 0

Examen radiologique.

Tube digestif	0
Poumons	0
Cœur. Gros ventricule gauche. Aorte normale.	

OBSERVATION N° 10

Monsieur C..... 71 ans, entre à l'hôpital Cochin, dans le service de Monsieur le Professeur Achard, le 5 décembre 1930.

Antécédents du malade.

Ethylisme avéré.

Chancre syphilitique à 26 ans, traité pendant deux ans par des pilules mercurielles.

Bronchites tous les hivers depuis une vingtaine d'années.

Histoire de la maladie.

La déficience sénile du malade entré à l'hôpital pour purpura rend très difficile l'interrogatoire. Il avait fait un premier séjour dans le service l'année précédente, et l'observation très succincte mentionne le diagnostic de cirrhose du foie avec pigmentation et diabète.

Etat actuel. — SIGNES GÉNÉRAUX.

Amaigrissement sensible, mais impossible à préciser. Fatigue. Température normale.

SIGNES FONCTIONNELS.

Troubles digestifs. — Anorexie. Constipation.

Troubles respiratoires. — Toux persistante. Expectoration muco-purulente sans bacilles de Koch.

SIGNES PHYSIQUES.

Mélanodermie. — Coloration bronzée des téguments, prédominante à la face et à l'abdomen. Quelques petites

taches sur les piliers amygdaliens, et la face interne des joues.

Faciès. — Teint pâle, avec pommettes congestives et conjonctives ictériques.

Thorax. — Thorax dilaté des emphysémateux.

Abdomen. — L'abdomen est retracté, sauf dans l'hypochondre droit soulevé par la masse hépatique.

Membres. — Sur les membres inférieurs, ecchymoses en voie d'effacement, vestiges de la poussée de purpura.

Foie. — Le foie est gros, dur, régulier et indolore. Il déborde de 8 centimètres le rebord costal, et mesure 17 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

Rate. — La rate est percevable sur une hauteur de 2 centimètres sur la ligne axillaire.

Poumons. — A l'auscultation des poumons, râles ronflants et sibilants disséminés, et quelques sous-crépitations aux deux bases.

Cœur et vaisseaux. — Les bruits du cœur réguliers et accélérés sont très assourdis. La tension artérielle est de 13-7 au Vaquez.

Système nerveux. — Les pupilles sont inégales, irrégulières, réagissant très faiblement à la lumière.

Examen des urines des 24 heures.

Quantité	2.000 cc.
Albumine.....	0
Sucre	23 gr.
Corps cétoniques	0
Urobiline	+
Pigments biliaires.....	+
Sels biliaires	0
Urée	16 gr.
Ammoniaque	0,95 gr.
Azote total	10,64 gr.
Azote uréique	0,67
Azote total	

Examen du sang.

Globules rouges	3.000.000
Globules blancs	9.400
Polynucléaires	70
Grands mononucléaires	8
Moyens mononucléaires	7
Petits mononucléaires	16
Eosinophiles	0
Résistance globulaire H. D)	50,24
Hémoglobine	70
Urée	0,77 gr.
Glucose	1,32 gr.
Soufre oxydé	21 mmgr.
Soufre total	43 mmgr.
Soufre oxydé	0,48
Soufre total	
BW et Hecht	0 et 0
Signe du lacet	+
Temps de coagulation	8 minutes
Temps de saignement	5 minutes

Examen radiologique.

Tube digestif	0
Poumons	0
Cœur	0

OBSERVATION N° 11

Monsieur G....., 65 ans, entre le 17 avril 1929, à l'hôpital St Antoine, dans le service de Monsieur le Professeur Maurice Villaret.

Antécédents de la maladie.

Ethylisme.

Syphilis.

Histoire de la maladie.

En novembre 1928, l'entourage du malade lui fait remarquer qu'il « brunit ». Il y a un mois, c'est-à-dire en mars 1929, apparaît une laryngite, et dans le même temps le malade accuse un certain amaigrissement, une sensation de fatigue, et quelques troubles digestifs : inappétence, alternatives de diarrhée et de constipation.

Etat actuel. — *Signes généraux.*

L'amaigrissement n'est pas sensible. La fatigue est modérée. La température est normale.

SIGNES FONCTIONNELS.

Troubles digestifs. — Diarrhée.

Troubles respiratoires. — Quintes de toux sèche.

Enrouement.

SIGNES PHYSIQUES.

Mélanodermie. — On note une pigmentation brunâtre, prédominante à la face, aux organes génitaux, et aux plis de l'aîne. Elle est modérée au thorax et à l'abdomen. Sur la muqueuse buccale, il existe quelques petites plaques pigmentées, et une grosse leucoplasie.

Faciès. — Rien.

Thorax. — Rien.

Abdomen. — L'abdomen est ballonné. Ni ascite ni circulation veineuse collatérale.

Membres. — Cicatrice d'une ancienne gomme ulcérée, et guérie par une série d'injections de cyanure de mercure.

Foie. — Le foie est gros, dur, irrégulier, indolore. Il mesure 15 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

Rate. — La rate n'est ni percutable ni palpable.

Poumons. — A l'auscultation, diminution de murmure vésiculaire dans l'étendue des deux champs pulmonaires.

Cœur et vaisseaux. — Le 2^e bruit du cœur est claqué à

Porifice aortique. La tension artérielle est de 16-11 au Vaquez. Hémorroïdes saignantes.

Système nerveux. — Pupilles inégales, irrégulières, avec signe d'Argyll-Robertson.

Examen des urines des 24 heures.

Quantité	800 cc.
Albumine.....	0
Sucre	0
Corps cétoniques	0
Urobiline	+
Pigments biliaires	+
Sels biliaires	0
Urée.....	13 gr.
Ammoniaque	1,10 gr.
Azote total	8,41 gr.
<u>Azote uréique</u>	0,72
<u>Azote total</u>	

Examen du sang.

Globules rouges	4.600.000
Globules blancs	8.400
Polynucléaires	58
Grands mononucléaires	7
Moyens mononucléaires	17
Petits mononucléaires.....	7
Éosinophiles	1
Résistance globulaire (H. D)	54 — 34
Hémoglobine.....	80
Urée	0,55 gr.
Glucose	1,25 gr.
Soufre oxydé	36 mgr.
Soufre total	85 mgr.
<u>Soufre oxydé</u>	0,42
<u>Soufre total</u>	
BW et Hecht	0 et 0

Examen radiologique.

Tube digestif..... 0
Poumons. Hyperclarté pulmonaire, horizontalité
des côtes.
Cœur. Gros ventricule gauche, avec aorte mani-
festement élargie, mesurant 38 millimètres.

OBSERVATION N° 12

Monsieur L..... 39 ans, entre à l'hôpital Tenon, dans le service de Monsieur le Docteur Michel, le 13 août 1930.

Antécédents du malade.

Paludisme et dysenterie amibienne en 1918.

Histoire de la maladie.

Depuis six mois, le malade voit s'altérer son état général, sous l'influence d'une anorexie persistante, et de crises diarrhéiques, survenant toutes les deux ou trois semaines, et se prolongeant chaque fois, pendant quatre ou cinq jours. Il y a un mois, une pigmentation est apparue au visage.

Etat actuel. — SIGNES GÉNÉRAUX.

Amaigrissement notable. Le poids est passé en quelques mois de 64 kilogrammes à 59 kilogrammes. Fatigue. Température normale.

SIGNES FONCTIONNELS.

Troubles digestifs. — Outre l'anorexie et les crises diarrhé-

iques qui ont marqué le début des accidents, il existe maintenant des douleurs dans l'hypochondre droit, qui rappellent par leur apparition, leur intensité, leur durée, la douleur des coliques hépatiques.

SIGNES PHYSIQUES.

Mélanodermie. — Pigmentation brunâtre localisée à la face, au cou, au thorax, et aux membres supérieurs.

Faciès. — Le visage est amaigri.

Thorax. Rien.

Abdomen. — L'abdomen ne présente, ni ascite, ni circulation veineuse collatérale.

Membres. — Rien.

Foie. — Le foie est gros, dur, régulier, indolore. Il mesure 17 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

Rate. — La rate n'est ni palpable ni percutable.

Poumons. Rien.

Cœur et vaisseaux. — Bruits du cœur normaux.

La tension artérielle est de 16-11 au Vaquez.

Système nerveux. — Rien.

Examen des urines des 24 heures.

Quantité	1.100 cc.
Albumine.....	0
Sucre	0
Corps cétoniques	0
Urobiline	+
Pigments biliaires	0
Sels biliaires	0
Urée	24 gr.
Ammoniaque	2,05 gr.
Azote total	14,35 gr.
<u>Azote uréique</u>	
Azote total	0,78

Examen du sang.

Globules rouges	5.200.000
Globules blancs	6.400
Polynucléaires.....	70
Grands mononucléaires	9
Moyens mononucléaires	8
Petits mononucléaires.....	11
Éosinophiles	2
Résistance globulaire (H. D)	56 — 47
Hémoglobine.....	100
Urée	0,50 gr.
Glucose	1,20 gr.
Soufre oxydé	29 mgr. 5
Soufre total	47 mgr.
<u>Soufre oxydé</u>	0,62
<u>Soufre total</u>	
BW et Hecht	0 et 0

Examen radiologique.

Tube digestif	0
Coeur	0
Poumons	0

B. — INTERPRETATIONS

Nous allons maintenant résumer au début de chacun des sous-chapitres suivants : *a)* Etiologie ; *b)* Symptomatologie ; *c)* Anatomie pathologique ; les principaux caractères classiques des cirrhoses pigmentaires, pour les comparer aux caractères tirés des observations que nous venons de rapporter.

a). ETIOLOGIE.

« Les causes prédisposantes sont les mêmes pour toutes les cirrhoses, mais les causes déterminantes nous échappent plus souvent dans les cirrhoses pigmentaires que dans les cirrhoses banales. »

α) Causes prédisposantes

1. L'âge. — La prédominance des cirrhoses pigmentaires vers la fin de l'âge adulte, comme dans les cirrhoses banales n'est pas contestable. Si notre plus jeune malade a vu sa cirrhose débiter à l'âge de 30 ans (obs. 9), et notre plus vieux malade à l'âge de 72 ans (obs. 7), c'est habituellement entre les âges de 45 et 50 ans, que nous avons assisté à l'éclosion des premiers accidents chez nos différents malades.

2. Le sexe. — Pour le sexe, il est curieux de souligner la prédilection des cirrhoses pigmentaires pour le sexe masculin, prédilection relevée par la plupart des auteurs, prédilection que confirme notre statistique personnelle, la plus importante des statistiques publiées. Comment expliquer cette fréquence des cirrhoses pigmentaires chez l'homme, alors que pour les cirrhoses banales, la fréquence est — pourrait-on dire — heureusement équilibrée entre les

deux sexes ? Nous ne sommes pas éloigné de croire, que ce n'est pas la cirrhose pigmentaire qui est rare chez la femme, mais la mélanopidémie.

Pour des raisons que nous développerons dans notre étude expérimentale, la mélanopidémie suppose un trouble dans les fonctions des organes profonds : foie, surrénales, thyroïde, ovaires ; et un trouble dans les fonctions de la peau. C'est ce dernier trouble qui est rare chez la femme, ce qui explique chez elle, la rareté de la cirrhose pigmentaire. A l'appui de notre hypothèse, nous apportons deux preuves. La première preuve est négative : les autres éléments anatomiques et cliniques des cirrhoses pigmentaires sont également fréquents dans les deux sexes. La seconde preuve est positive : si nous relevons les cas de mélanopidémie primitive, et les cas de mélanopidémie secondaire, en éliminant de ce dernier groupe, les mélanopidémies hépatiques et les mélanopidémies au cours des affections ovariennes et thyroïdiennes, (Basedow), affections exclusivement, ou à forte prédominance pour le sexe féminin, nous retrouvons cette même prédilection de la mélanopidémie pour le sexe masculin. C'est ainsi, que nous comptons dans les bulletins des sociétés médicales des Hôpitaux de Paris et de Lyon depuis 1919, 22 observations de mélanopidémie, dont 19 se rapportent à des hommes, et 3 seulement à des femmes.

β) Causes déterminantes

Les causes déterminantes des cirrhoses sont toujours difficiles à préciser, quelle que soit leur forme anatomo-clinique. Mais si l'on admet que les causes habituelles sont parmi les intoxications : l'alcoolisme, et loin après le saturnisme... parmi les infections : la syphilis et loin après, le paludisme, la tuberculose... nous ne voyons pas à la lecture de nos observations, que les causes déterminantes des cirrhoses pigmentaires soient plus imprécises que celles des cirrhoses banales. Sur nos douze observations, quatre fois nous notons l'alcoolisme (obs. 4,5,6,7,8) ; une fois la syphilis (obs. 10) ; une fois la syphilis et l'alcool associés (obs.11) ; une fois le paludisme et la dysenterie (obs. 12) ; et quatre fois, aucune cause ne peut être légitimement incriminée. Ce pourcentage de 33 p. % de cirrhoses cryptogénétiques, n'est ni plus ni moins élevé pour les cirrhoses pigmentaires que pour les cirrhoses banales. Au moment où nous écrivons ces lignes, nous venons de rechercher dans les observations du service de notre maître Monsieur le Professeur Baudouin, à l'hôpital Laënnec, les observations des douze derniers cirrhotiques ; cinq fois aucune étiologie n'est mentionnée, et c'est bien l'impression que nous avons gardée des cirrhotiques que nous avons pu observer depuis une dizaine d'années, à moins de diagnostiquer l'imprégnation éthylique, ou l'infection syphilitique, sur la profession,

le pays d'origine, ou une réaction sérologique faiblement positive.

b) LA SYMPTOMATOLOGIE

« Les cirrhoses pigmentaires sont caractérisées par une triade symptomatique : la cirrhose, le diabète, la mélanoépidermie. L'un de ces deux derniers éléments de la triade, ou ces deux derniers éléments, peuvent venir à manquer, le substratum des cirrhoses pigmentaires étant nous le savons, un substratum anatomique : la sclérose et la sidérose.

Classiquement, les caractères cliniques assignés aux cirrhoses pigmentaires sont les suivants :

La cirrhose est une cirrhose hypertrophique, ne s'accompagnant peu ou pas d'hypertension portale, ne donnant peu ou pas d'insuffisance hépatique, évoluant lentement, sauf diabète grave surajouté. Le diabète est fréquent et presque toujours grave. La mélanoépidermie donne aux téguments une coloration brune ou bronzée, et respecte habituellement les muqueuses ».

Recherchons maintenant, ces caractères classiques dans nos observations.

a) La cirrhose

1. Volume du foie. — Dans nos six observations avec autopsie, trois fois le foie est volumineux :

Roger Even.

2430 grammes (obs. 1) ; 3750 grammes (obs.2) ; 2100 grammes (obs. 4). Une fois le foie est sensiblement normal : 1515 grammes (obs. 5). Deux fois le foie est manifestement petit, 1150 grammes (obs. 3) ; 1170 grammes (obs.6). Dans nos six observations sans autopsie, le foie est certainement très augmenté dans les observations 7 et 8, mais il l'est très modérément dans les observations 9,10 et 12, et nous ne serions pas surpris qu'il soit petit dans l'observation 11. Il est donc bien certain que, si le foie dans les cirrhoses pigmentaires est assez souvent gros, le foie normal ou petit n'est pas une curiosité, ainsi que le croyait Gouget, en 1910, lorsqu'il rapportait la première observation de cirrhose pigmentaire atrophique, et nous pouvons écrire : dans 25 % des cas, le volume du foie est petit ; dans 25 % des cas, le volume du foie est normal ; dans 50 % des cas, le volume du foie est grand. Si nous comparons maintenant avec les cirrhoses banales, nous considérons immédiatement ce pourcentage de 50 % de cirrhoses hypertrophiques, élevé ; mais à la réflexion, sommes-nous si certains, que dans les cirrhoses banales, les cirrhoses atrophiques sont tellement plus fréquentes ? Certes, elles le sont fréquentes, mais les cirrhoses hypertrophiques le sont également, d'autant plus, que les cirrhotiques à gros foie venant moins à l'hôpital, faussent nos statistiques, et cependant actuellement, dans les quatre services de médecine générale de l'hôpital Laënnec, nous comptons il y a quelques jours, treize cirrhoses, et sur ces treize

cirrhoses, six étaient certainement hypertrophiques, et nous n'avions pas le droit d'affirmer que les sept autres étaient atrophiques, étant donné, les difficultés de palper le foie, sous des abdomens tendus.

2. L'hypertension portale. — Dans la recherche des signes d'hypertension portale, nous n'avons retenu que l'ascite et la circulation veineuse collatérale. Ces signes ne sont pas les seuls qui traduisent l'hypertension portale. Nous savons depuis longtemps, l'importance de l'étude des troubles du rythme urinaire, pour dépister une hypertension au début, troubles bien mis en évidence en 1905 par Maurice Villaret. Mais il n'est pas moins vrai, qu'en retenant seulement l'ascite et la circulation veineuse collatérale, nous retenons : deux signes faciles à constater ; deux signes impossible à contester ; deux signes qui traduisent déjà une gêne considérable dans le domaine de la circulation porte. Ceci étant posé, que lisons-nous dans nos observations ? L'ascite et la circulation veineuse collatérale sont notées dans quatre observations (obs. 3, 4, 6, 9), et l'ascite seule, dans une observation (obs. 7). Remarquons encore — le fait a son importance — que dans les observations 3 et 6, il s'agit de cirrhoses atrophiques, que dans l'observation 4, le foie est à peine augmenté de volume, et que dans l'observation 9, bien que nous n'avons pas encore l'autopsie, nous avons des raisons de penser, que le foie bien qu'augmenté de volume se rapproche du volume normal. De sorte que, dans

les cirrhoses pigmentaires comme dans les cirrhoses banales, le syndrome d'hypertension portale est presque la règle dans les cirrhoses atrophiques, et, il n'est pas l'exception dans les cirrhoses hypertrophiques. Malgré tout, nous objectera-t-on, l'hypertension portale, même d'après vos observations, est plus rare dans les cirrhoses hypertrophiques pigmentaires que dans les cirrhoses hypertrophiques habituelles. C'est possible, mais ce n'est pas certain. Il ne faut pas oublier en effet, que nous voyons les cirrhoses hypertrophiques simples, bien souvent, seulement lorsqu'apparaît l'ascite, alors que nous voyons les cirrhoses hypertrophiques pigmentaires à un stade plus précoce, la mélanodermie ou le diabète, ayant pu amener les malades à consulter, alors que les symptômes cliniques dûs à la cirrhose elle-même, étant frustes ou absents, ne peuvent inquiéter les sujets qui les présentent.

Mais pourquoi alors l'hypertension portale, c'est à-dire l'ascite et la circulation veineuse collatérale, n'apparaît-elle pas à un stade plus avancé ? De fait cette hypertension devrait fréquemment apparaître à un stade avancé, comme dans la majorité des cirrhoses hypertrophiques, mais encore faudrait-il que les malades ne meurent pas auparavant, emportés par une affection intercurrente. Or, les malades des observations 1, 2, 5, ont été rapidement enlevés, respectivement par une poussée de tuberculose pulmonaire ; un diabète avec acidose ; un ictère grave. Quant aux malades des observations 10, 11, 12, nous

n'avons pas pu les suivre à leur sortie de l'hôpital, et la malade de l'observation 8, peut très bien nous revenir dans quelques semaines, avec une volumineuse ascite.

3. L'insuffisance hépatique. — Nous avons exploré systématiquement chez tous nos malades ; les fonctions biligénique ; uréopoïétique ; glycogénique. Voici les résultats que nous avons obtenus.

FONCTION BILIGÉNIQUE. — Pour la fonction biligénique, nous nous sommes borné à rechercher dans les urines ; l'urobiline ; les pigments ; les sels biliaires.

Chez tous nos malades nous avons noté la présence d'urobilinurie ; chez huit d'entre eux, la présence de cholurie ; chez trois seulement, la présence de cholalurie.

FONCTION URÉOPOÏÉTIQUE. — Pour la fonction uréopoïétique, nous avons recherché : l'azoturie ; l'ammoniurie ; l'azote total ; le rapport de l'azote uréique à l'azote total.

Azoturie. — L'azoturie oscille de 7 grammes (obs. 6) à 24 grammes (obs. 12), avec une moyenne de 12 à 15 grammes.

Ammoniurie. — L'ammoniurie oscille de 0,80 gr (obs. 4 et 6) à 3,21 gr (obs. 2) avec une moyenne de 1,10 gr à 1,50 gr.

Azote total. — L'azote total oscille entre 5 grammes

(obs. 6) à 14,35 gr (obs. 12) avec une moyenne de 9 grammes à 11 grammes.

Rapport $\frac{\text{azote uréique}}{\text{azote total}}$. Le rapport de l'azote uréique à l'azote total oscille de 0,59 (obs. 4) à 0,80 (obs. 9) avec une moyenne de 0,65 à 0,75.

FONCTION GLYCOGÉNIQUE. — Pour la fonction glycogénique, nous avons mesuré : la glycosurie ; la glycémie ; l'épreuve de la glycosurie alimentaire dans nos cirrhoses sans diabète.

Glycosurie. — La glycosurie des cirrhotiques diabétiques à leur entrée à l'hôpital, alors qu'ils n'étaient soumis à aucun régime bien strict, ni à aucune médication insulinique est de : 35 grammes ; 216 grammes ; 24 grammes ; 110 grammes ; 28 grammes pour les malades des observations : 1 ; 2 ; 5 ; 7 ; 8.

Glycémie. — La glycémie de ces mêmes malades est de 1,80 gr. ; 2,82 gr ; 1,65 gr. ; 3,76 gr. ; 2,25 gr. ; et pour les cirrhotiques non diabétiques, bien que moins élevée, elle est cependant nettement au-dessus de la normale, à en juger par les chiffres suivants : 1,25 gr ; 1,15 gr ; 1,05 gr ; 1,32 gr ; 1,25 gr ; 1,20 gr ; pour les malades des observations : 3 ; 4 ; 6 ; 10 ; 11 ; 12. Seul, le malade de l'observation 9, présente une glycémie légèrement abaissée à 0,gr 92.

Epreuve de la glycosurie alimentaire. — L'épreuve de la glycosurie alimentaire pratiquée dans nos cirrhoses sans diabète, s'est montré : quatre fois fortement positive (obs. 3 ; 4 ; 6 ; 10) ; une fois né-

gative (obs. 11) ; et deux fois faiblement positive (obs. 9 ; 12).

De l'étude des trois fonctions : biligénique ; uréopoiétique ; glycogénique ; nous n'avons pas la prétention d'affirmer, et de mesurer l'insuffisance hépatique, nous savons trop à quelles difficultés de toutes sortes on se heurte, pour apprécier le fonctionnement d'un organe aussi complexe que le foie, dont on connaît à peine la physiologie normale ! Ce que nous voulons, c'est imposer la comparaison entre les résultats obtenus par cette étude, dans les cirrhoses pigmentaires, et les résultats que donne cette même étude, dans les cirrhoses non pigmentaires. Nous ne croyons pas nous tromper en affirmant que ces résultats ne sont aucunement différents, donc : ou bien les cirrhoses simples ne s'accompagnent pas d'insuffisance hépatique ! ou bien les cirrhoses pigmentaires s'en accompagnent également.

4. L'évolution. — Les cirrhoses pigmentaires n'évoluent, ni plus lentement, ni plus rapidement que les cirrhoses banales. Les malades de nos six premières observations sont morts après : 4 ans ; 2 ans ; 1 an ; 5 ans ; 3 mois (obs. 1, 2, 4, 5, 6) ; il nous a été impossible de préciser la durée de la cirrhose du malade de l'observation : 3. Parmi nos malades qui vivent encore, nous avons perdu de vue, les malades des observations : 7 ; 11 ; 12 ; qui évoluaient depuis : 6 mois ; 3 ans ; 1 an ; et nous continuons de

suivre les malades des observations : 8;9 ; 10; évoluant depuis : 2 ans ; 4 ans ; et 1 an. La première fait des poussées d'acidose ; le second présente de la défaillance cardiaque ; le troisième se cachectise. Donc, la durée varie en moyenne de : 1 à 3 ans ; entre les limites oscillant de : 3 mois à 5 ans... comme dans toutes les cirrhoses.

Il n'est pas jusqu'à la mort des cirrhotiques pigmentaires, qui ne soit la même que celle des cirrhotiques simples. Évidemment, ils peuvent mourir comme des diabétiques, tel notre malade de l'observation : 2 ; et probablement un jour prochain, la malade de l'observation : 8. Mais plus généralement, ils meurent avant tout, comme des cirrhotiques : soit de cachexie (obs : 4) ; soit de tuberculose pulmonaire (obs : 1 ; 3) ; soit d'ictère grave (obs : 5), soit encore de défaillance cardiaque ; défaillance cardiaque, qui semble devoir emporter le malade de l'observation 9.

β) Le diabète

Le diabète est plus fréquent dans les cirrhoses pigmentaires, c'est incontestable. Il existe d'après notre statistique personnelle dans 40 % des cas (5 cas sur 12), alors qu'on ne le rencontre guère que dans 8 à 10 % des cas, suivant les auteurs, dans les cirrhoses simples. Mais nous devons souligner, que cette deuxième statistique est certainement faussée.

Elle est faussée, parce que les cirrhotiques sont des malades d'hôpital, et leur diabète ne peut pas passer inaperçu, alors que les diabétiques sont des malades de ville, qu'on hospitalise rarement, et l'on n'a pas souvent l'occasion de vérifier si leur foie, souvent hypertrophique, présente ou non des lésions de sclérose. Cette réserve importante faite, nous n'en pensons pas moins que le diabète reste plus fréquent — beaucoup moins qu'on ne le dit cependant — dans les cirrhoses pigmentaires.

Si le diabète est manifestement plus fréquent dans les cirrhoses pigmentaires, nous n'avons pas l'impression qu'il soit différent du diabète simple, et moins encore, du diabète des cirrhoses banales. Dans nos cinq observations de cirrhose avec diabète, trois fois il s'agit de diabète simple, très influencé par le seul régime (obs: 1; 4; 7;). Deux fois il s'agit de diabète avec acidose, mais acidose non insulino-résistante. Le malade de l'observation : 2; entre à l'hôpital le 27 février en plein coma. Il élimine 216 grammes de sucre par 24 heures, et ses urines sont très riches en corps cétoniques. Sous l'influence de l'insuline, il sort du coma en quelques heures, et jusqu'au 25 mars, il est maintenu à un régime équilibré, avec 30 unités d'insuline par jour. A cette date, le sucre et les corps cétoniques ont disparu des urines, et l'insuline est supprimée. Bien qu'il soit toujours hospitalisé, le malade suit plus ou moins bien le régime prescrit. Le 27 avril, il est pris d'un malaise général, de frissonnements; on croit à l'exis-

tence d'une vague pneumopathie aiguë, cependant la réapparition du sucre, et des corps cétoniques dans les urines, fait rétablir le traitement insulinaire. Le lendemain, le malade tombe dans un demi-coma, qui s'accroît progressivement, et le 30 avril, il meurt... sans diagnostic. L'autopsie ne révèle rien d'anormal dans les poumons. Le diagnostic retrospectif de coma hypoglycémique se pose, mais ne peut-être affirmé.

La malade de l'observation : 8 ; a présenté deux fois en un an, des signes d'acidose ; deux fois après un court séjour à l'hôpital, elle est sortie très améliorée par le régime et l'insuline. Nous l'avons revue il y a deux mois ; elle n'est plus soumise qu'au régime, ses urines contiennent 30 grammes de sucre par 24 heures, mais pas la moindre trace de corps cétoniques.

Même en admettant que le malade de l'observation 2 ; soit mort de son diabète — personne n'a jamais prétendu que les diabétiques ne devaient plus mourir d'acidose — il apparaît bien que le diabète des cirrhoses pigmentaires ne comporte pas un pronostic tout particulièrement sombre.

γ) La mélanodermie

La mélanodermie se traduit par une coloration bronzée ou brunâtre des téguments, avec ou sans atteinte des muqueuses. Coïncidence ou non, nous

avons remarqué, qu'à la coloration bronzée des téguments, et l'intégrité habituelle des muqueuses dans les cirrhoses pigmentaires avec diabète, s'opposaient la coloration brunâtre des téguments, et l'atteinte habituelle des muqueuses dans les cirrhoses pigmentaires sans diabète, alors qu'histologiquement les lésions étaient toujours identiques : abondantes granulations mélaniques dans les cellules les plus profondes de la couche de Malpighi, et rares granulations ferrugineuses dans les cellules sécrétantes des glandes sudoripares (sauf dans l'observation : 6).

Sans nier l'importance considérable de la mélanopidémie, au point que parodiant ce qu'écrivait Dieulafoy de la maladie d'Addison, nous pourrions écrire à notre tour « cliniquement, sans mélanopidémie, pas de cirrhose pigmentaire », nous insistons sur ce fait, que la comparaison avec la maladie d'Addison s'arrête là, pour cette raison essentielle : s'il n'existe pas un syndrome anatomo-clinique d'insuffisance surrénale avec mélanopidémie, qui ne soit pas de la maladie d'Addison, il existe, ainsi que le prouve notre observation : 6 — qui ne serait certainement pas unique, si l'attention des auteurs avait été particulièrement attirée sur ce point — il existe, disons-nous, des syndromes anatomo-cliniques de cirrhose avec mélanopidémie mais sans sidérose, c'est-à-dire des cirrhoses cliniquement pigmentaires, et anatomiquement non pigmentaires.

c) ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Le substratum des cirrhoses pigmentaires est anatomo-pathologique. C'est la sidérose généralisée à grande prédominance hépatique, surajoutée à une cirrhose du foie, dans laquelle les altérations cellulaires sont minimales ou absentes.

Étudions chacun de ces trois éléments ; les altérations cellulaires ; la sclérose ; la sidérose.

α) Les altérations cellulaires

Les altérations cellulaires peuvent être : discrètes (obs : 1 ; 2) ; modérées (obs : 4 ; 5 et 6) ; intenses (obs : 3).

β) La sclérose

La prolifération du tissu conjonctif peut revêtir également tous les types. Le type jeune (obs : 4 ; 6) ou ancien (obs : 1 ; 2 ; 3 ; 5) ; annulaire (obs : 1 ; 2 ; 4 ; 5 ; 6) ou insulaire (obs : 3) elle peut exister seule (obs. 1 ; 2 ; 3 ; 4 ; 6) ou être associée à des néoformations, adénomateuses, par exemple. (obs : 5).

γ) La sidérose

« La sidérose est due au dépôt dans les cellules les moins altérées des viscères, et tout particulière-

ment dans les cellules les moins altérées du foie et du pancréas, d'un pigment ferrugineux appelé pigment ocre, ou hémosidérine, ou rubigine. Ce pigment ferrugineux est un hydrate de sesquioxyde de fer, répondant à la formule $2\text{Fe}^2\text{O}^3, 3\text{H}^2\text{O}$, il se colore en bleu par la réaction de Perls au ferrocyanure de potassium et à l'acide chlorhydrique, et seul, ce pigment est pathognomonique des cirrhoses pigmentaires. »

1. Répartition des pigments ferrugineux. — Il reste certain, que les pigments ferrugineux sont très abondants dans le foie et le pancréas, mais nous pensons qu'on a beaucoup exagéré la surcharge pigmentaire dans les autres organes. Bien souvent, nous avons trouvé une infiltration dans : la rate ; les ganglions ; les surrénales ; les glandes sudoripares ; le cœur et même les reins (ce qui prouve bien que la sidérose rénale, n'est pas propre à la sidérose généralisée, ainsi que l'affirmait Castaigne), mais toujours, il s'agissait d'une infiltration très discrète, et il fallait parcourir toute l'étendue des coupes, pour apercevoir çà et là quelques rares amas pigmentaires, que nous n'avons jamais retrouvés dans : le sang ; les poumons ; le corps thyroïde et les testicules.

Il est non moins certain que les pigments ferrugineux, si abondants dans le foie et le pancréas, ont une prédilection pour les cellules relativement saines, mais ce n'est pas là une règle absolue. Dans

l'observation : 4 ; les granulations pigmentaires sont pour le moins aussi nombreuses dans les cellules altérées, que dans les cellules saines, et surtout, il ne faut pas oublier que cette pauvreté en pigments des cellules très altérées, est au moins en partie, une pauvreté apparente, les cellules très altérées finissant par disparaître, sont remplacées par du tissu conjonctif, qui contient les gros amas pigmentaires, vestiges des cellules détruites. Enfin, contrairement à ce qu'on a écrit, il n'est pas jusqu'aux cellules néoformées, qui ne puissent être infiltrées par les pigments, telles les cellules de l'adénome biliaire de l'observation : 5.

2. Nature des pigments ferrugineux. — Nous reviendrons plus longuement dans notre étude expérimentale, sur la nature des pigments ferrugineux. Ici, nous nous bornerons à souligner que les granulations ferrugineuses font défaut dans l'observation 6, et qu'elles sont constituées par de l'hémosidérine dans les observations 1, 2, 3, et par de l'hémosidérine et de l'hémofuscine dans les observations 4 et 5.

La sidérine peut-elle rester le substratum anatomique des cirrhoses pigmentaires ? Oui, mais alors sous cette double réserve, que ce substratum est variable, dans sa constitution et dans son existence ! Dans sa constitution, la sidérose peut être caractérisée par l'hémosidérine ou par l'hémosidérine et l'hémofuscine.

Dans son existence, il peut manquer dans les cirrhoses pigmentaires cliniquement les plus typiques, et se rencontrer dans des affections extra-hépatiques : ictères hémolytiques, anémies pernicieuses.

De nos interprétations, ne sommes-nous pas en droit de tirer les déductions suivantes ?

a) ETIOLOGIE.

Au point de vue étiologique, mise à part la prédisposition pour le sexe masculin, qui est probablement, une prédilection pour la mélanéoépidermie, les causes des cirrhoses pigmentaires sont celles de toutes les cirrhoses.

b) SYMPTOMATOLOGIE.

Au point de vue symptomatique, les cirrhoses pigmentaires se comportent essentiellement comme des cirrhoses hypertrophiques ou atrophiques, et c'est surtout ce caractère tiré du volume de l'organe, qui tient sous sa dépendance, comme dans toutes les cirrhoses : l'hypertension portale ; l'insuffisance hépatique ; l'évolution. Dans les cirrhoses hypertrophiques pigmentaires ou non, l'hypertension portale

et l'insuffisance hépatique sont modérées, et l'évolution assez lente. Dans les cirrhoses atrophiques, pigmentaires ou non, l'hypertension portale et l'insuffisance hépatique sont marquées, et l'évolution assez rapide.

Le diabète est plus fréquent qu'on ne le croit dans les cirrhoses banales, il est cependant incontestablement plus rare que dans les cirrhoses pigmentaires, mais le pronostic du diabète surajouté à une cirrhose, qu'elle soit ou non pigmentaire, n'est pas sensiblement différent du pronostic du diabète simple.

Quant à la mélanopidémie, ce n'est pas un symptôme pathognomonique, il peut se rencontrer dans de multiples affections, en particulier dans les cirrhoses qu'elles soient ou non pigmentaires.

c) ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

Au point de vue anatomo-pathologique, les altérations cellulaires et la sclérose des cirrhoses pigmentaires sont les altérations cellulaires et la sclérose de toutes les cirrhoses : altérations cellulaires discrètes et sclérose jeune dans les cirrhoses hypertrophiques ; altérations cellulaires intenses et sclérose ancienne dans les cirrhoses atrophiques.

La sidérose à forte prédominance hépato-pancréatique, est due soit à l'hémossidérine, soit à l'hémossidérine associée à l'hémofuscine.

Ce symptôme qui traduit un trouble dans la fonction martiale du foie, nous convenons qu'il est parti-

culièrement intense et fréquent dans les cirrhoses pigmentaires, mais il n'en reste pas moins vrai : qu'il peut manquer dans les cirrhoses cliniquement pigmentaires les plus typiques (et cette discordance anatomo-clinique est très regrettable) ; qu'il peut exister en dehors des cirrhoses, par exemple, dans les anémies pernicieuses et les ictères hémolytiques ; qu'il peut déterminer suivant son intensité, toutes les formes de passage entre les cirrhoses avec ou sans sidérose.

CHAPITRE IV

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

A. — CIRRHOSE

Avant d'étudier les résultats auxquels nous sommes arrivé dans la reproduction des cirrhoses expérimentales chez l'animal, nous allons préciser les différents points de la technique générale que nous avons suivie.

a) TECHNIQUE GÉNÉRALE

α) Choix des animaux

Nos recherches ont porté sur 24 cobayes — qui vivaient en commun — et sur 150 lapins — qui vivaient isolément. — Aucun expérimentateur à notre connaissance, n'a apporté une statistique aussi importante, qui donne un double avantage : le premier, c'est de pouvoir sacrifier chaque mois, non pas un animal, mais plusieurs animaux, soumis depuis le même temps, à la même intoxication, et de prolonger celle-ci, pendant le temps nécessaire pour obtenir des lésions très évoluées ; le second, c'est d'éliminer presque à coup sûr, les lésions spontanées, considérant que

les lésions qui se retrouvent identiques, chez des animaux soumis pendant le même temps, à la même intoxication, sont des lésions toxiques.

Cette précaution d'opérer sur un grand nombre d'animaux, nous paraît donner des garanties plus sérieuses que la biopsie préalable, que nous avons d'ailleurs pratiquée une vingtaine de fois à titre de contrôle. La biopsie garde certainement toute sa valeur dans les expérimentations de courte durée, mais dans les expérimentations de longue durée, elle est passible d'une critique sévère. En effet, outre qu'elle peut provoquer un processus sclérogène, il est bien évident que les cirrhoses spontanées des animaux doivent augmenter de fréquence avec l'âge. Or, quand on prend des lapins, par exemple, destinés à l'intoxication, on les prend jeunes, de préférence. Dans ces conditions, si la biopsie montre déjà des lésions de sclérose, le lapin est rejeté... mais, si la biopsie ne montre aucune lésion, l'expérience est commencée, et, après six mois ou plus d'intoxication, si le lapin présente des lésions de cirrhose, on est conduit à penser que cette cirrhose est une cirrhose toxique. Cette conclusion n'est pas exacte, si l'on admet la fréquence de la cirrhose spontanée. L'animal qui peut faire facilement de la cirrhose dans les trois premiers mois de sa vie, a fortiori, devra-t-il en faire plus facilement du troisième mois, aux mois suivants, et rien alors ne permet d'affirmer que la cirrhose constatée, soit provoquée, et non spontanée.

En réalité, la fréquence de la cirrhose spontanée du lapin n'est pas un dogme. Le Professeur Gabriel Petit, l'éminent anatomo-pathologiste de l'École d'Alfort, dont les travaux font autorité dans le monde vétérinaire, la tient pour rare, mise à part la cirrhose coccidienne. A l'appui de cette opinion, nous pouvons ajouter que nous ne nous expliquerions pas dans nos résultats, ni le parallélisme presque constant entre la durée de l'intoxication et l'intensité des lésions, ni l'absence des lésions chez tous nos animaux de notre première série, intoxiqués par les acétates de cuivre, de manganèse et de nickel, si la cirrhose spontanée était aussi fréquente.

Quant à la coccidose, elle est fréquente à certains moments, à d'autres, elle est pratiquement inexistante ; mais dans tous les cas, ses aspects macroscopique et microscopique sont tellement typiques, qu'aucune erreur d'interprétation n'est possible.

β) Choix des toxiques

Au début de nos expériences, nous avons utilisé : l'acétate de cobalt, l'acétate de cuivre, l'acétate de manganèse et l'acétate de nickel. Plus tard, nous n'avons conservé que le premier de ces sels métalliques, l'acétate de cobalt.

γ) Voie d'introduction

Chez les cobayes, la voie hypodermique.

Chez les lapins, soit la voie hypodermique, soit la voie digestive.

δ) **Doses**

Chez les cobayes, cinq fois par semaine, une injection de 2 centimètres cube d'une solution à 1 p. 200.

Chez les lapins, soit cinq fois par semaine, une injection de 4 centimètres cube d'une solution de 1 p. 100. soit tous les jours 0,50 gr. de poudre que nous avons mélangée au son, estimant que 0,20 gr. à 0,25 gr. de cette poudre était perdue.

ε) **Durée de l'intoxication**

Chez les cobayes, nous n'avons pu prolonger l'intoxication au delà de 8 mois.

Chez les lapins, nous avons pu la porter jusqu'à 12 mois, et dans un cas, jusqu'à 16 mois.

ζ) **Autopsies**

Tous les mois, nous sacrifions quelques animaux tués par une saignée après un jeûne de 48 heures.

Jamais, nous n'avons utilisé les foies des animaux morts spontanément, pour ne pas nous exposer à considérer des lésions cadavériques comme des lésions toxiques.

Toujours, nous avons rejeté systématiquement les foies envahis par la coccidiose.

η) **Fixations**

Les organes prélevés, foie, et parfois reins et système nerveux, ont été coupés en fragments de deux millimètres d'épaisseur, et fixés dans du liquide

de Bouin. Dans notre dernière série d'expériences, une partie des pièces a été fixée dans du liquide de Bouin, l'autre partie dans du formol à 20 p. 100.

h) Colorations

Les coupes des foies des lapins et des cobayes des trois premières séries ont été colorées, après inclusion à la paraffine, par les méthodes de l'hémate-éosine et du trichromique de Masson.

Les coupes des foies des lapins de la quatrième série ont été colorées, les unes par les méthodes précédentes, les autres après congélation, par les première et deuxième variantes d'Hortega-Achucarro au tanin argentique. Nous avons également utilisé la coloration nucléaire d'Hortega au carbonate d'argent, suivie d'un Van Gieson.

b) LES EXPÉRIENCES

Depuis le mois d'avril 1929, nous avons entrepris quatre séries d'expériences.

Première série. — 1^{er} avril 1929-1^{er} novembre 1929.

Deuxième série. — 1^{er} décembre 1929-1^{er} octobre 1930.

Troisième série. — 1^{er} mai 1930-1^{er} août 1931.

Quatrième série. — 1^{er} octobre 1930-1^{er} juillet 1931.

α) Première série d'expériences. (1^{er} avril 1929-1^{er} novembre 1929).

Notre première série d'expériences avait seulement pour but de préciser dans quel sens, et suivant quelles techniques, nous orienterions définitivement nos recherches. 48 lapins étaient répartis en quatre séries égales, pour l'intoxication par les sels de cobalt, de cuivre, de manganèse et de nickel. Dans chaque série de 12 lapins, 6 étaient soumis à l'intoxication par voie hypodermique, et 6 à l'intoxication par voie digestive.

Sur tous nos lapins, nous pratiquions chaque mois un examen hématologique : formule sanguine et résistance globulaire. Après sept mois d'intoxication, 21 lapins étaient morts spontanément, du fait des mauvaises conditions où ils s'étaient trouvés pendant les mois de juillet et août. Nos 27 lapins survivants se répartissaient de la façon suivante :

Voie d'introduction du toxique	Nature de l'intoxication			
	Cobalt	Cuivre	Manganèse	Nickel
Digestive.....	4	3	5	3
Hypodermique.....	2	6	2	2

Après sept mois, nous avons pratiqué l'autopsie de ces 27 lapins, et nous pouvions tirer de notre première série d'expériences, les conclusions suivantes :

HISTOLOGIQUEMENT

L'acétate de cuivre, l'acétate de manganèse et

l'acétate de nickel ne donnaient que des lésions très discrètes, identiques aux lésions obtenues par C. Polson avec l'acétate de cuivre. De sorte que, nous partageons entièrement l'avis de ce dernier auteur, quand il émet cette hypothèse, que c'est une cause imprécise — peut être le régime — qui a entraîné la cirrhose dans les expériences de Mallory, Parker et Nye, et celles de Hall et Butt, et non pas l'intoxication cuprique. Au contraire, l'acétate de cobalt nous donnait des résultats extrêmement intéressants, qui devaient nous engager à reprendre nos expériences avec ce sel métallique, à l'exclusion de tous les autres.

HÉMATOLOGIQUEMENT

Seule la formule sanguine — étudiée par Mademoiselle Tissier, que nous remercions très vivement — était sensiblement modifiée. Le nombre et le pourcentage des globules blancs étaient normaux, mais les globules rouges étaient augmentés, le chiffre des hématies passant en moyenne de 5.500.000 à 6.500.000, et dans un cas sur les six à 7.100.000.

Toutes les résistances globulaires, par contre, étaient diminuées, et cette diminution était progressive et proportionnelle à la durée de l'intoxication. Il n'y avait aucune différence notable dans les résistances globulaires, que les lapins fussent intoxiqués par voie hypodermique ou par voie digestive. Les résistances globulaires les plus diminuées étaient celles des lapins à l'acétate de manganèse ; ensuite,

celles des lapins à l'acétate de nickel ; enfin, celles des lapins à l'acétate de cuivre ; et en dernier lieu, celles des lapins à l'acétate de cobalt. Nous publions dans le tableau ci-dessous, les résistances globulaires successives d'un lapin-type, pris dans chaque groupe et dans chaque sous-groupe.

Résistances globulaires
(Procédé des hématies déplasmatisées)

		1 ^{er} mois	2 ^e mois	3 ^e mois	4 ^e mois	5 ^e mois	6 ^e mois	7 ^e mois
Cobalt	{ Ingestion.....	42.28	44.28	44.28	46.30	50.32	50.32	52.34
	{ Injection.....	44.26	44.28	46.30	48.30	50.28	48.32	52.32
Cuivre	{ Ingestion.....	44.28	46.30	46.28	50.30	54.30	52.32	56.34
	{ Injection.....	44.30	44.28	46.30	52.32	54.30	56.34	58.36
Manganèse	{ Ingestion...	32.28	48.28	46.30	58.32	62.34	60.36	64.36
	{ Injection...	40.28	46.30	48.28	58.32	64.34	62.36	62.36
Nickel	{ Ingestion.....	41.26	44.28	46.30	52.30	60.34	58.38	50.38
	{ Injection.....	46.30	48.28	50.32	54.32	56.34	58.34	58.36

Nous voyons d'après ce tableau, que les lapins à l'acétate de cobalt, voient leur résistance globulaire passer à 52-32 ; les lapins à l'acétate de cuivre, à 56-34 ; les lapins à l'acétate de manganèse, à 62-36 ; et les lapins à l'acétate de nickel, à 60-36.

§) *Deuxième série d'expériences.* — (1^{er} décembre 1929-1^{er} octobre 1930). A partir de notre seconde série d'expériences, nous n'employions comme toxique, que l'acétate de cobalt. Notre hypothèse de travail (qui, par la suite ne s'est pas vérifiée) était

de produire des cirrhoses pigmentaires, ce sel métallique ayant l'avantage de déterminer une hémolyse modérée et une sclérose.

Dans notre deuxième série d'expériences, nous disposions de 48 lapins et 24 cobayes. Tous les cobayes étaient intoxiqués par voie hypodermique, ainsi que 12 lapins, les 36 autres étaient intoxiqués par voie digestive. 9 cobayes et 25 lapins moururent spontanément. Sur ces 25 lapins, il est vrai, 18 moururent accidentellement pendant les vacances, leur nourriture ayant été oubliée quelques jours par un garçon de laboratoire. De sorte qu'en octobre 1930, nous avons prélevé, dans les conditions que nous avons déjà précisées, les foies de 15 cobayes et de 25 lapins, se répartissant de la façon suivante : pour les cobayes, 2 foies de chacun des 7 premiers mois, et 1 foie de 8 mois ; pour les lapins, 3 foies de chacun des 7 premiers mois, et 2 foies de 10 mois.

γ) *Troisième série d'expériences.* — (1^{er} mai 1930-1^{er} août 1931). Notre troisième série d'expériences devait être la plus intéressante. Elle comprenait au début, 6 lapins normaux, 6 lapins chez lesquels nous avons pratiqué une splénectomie, et 6 lapins chez lesquels nous avons pratiqué une ligature du chodéloque. Malheureusement, tous les lapins opérés subirent le sort des lapins de la deuxième série. Des 6 lapins survivants, 2 lapins moururent spontanément, et les quatre autres durent être sacrifiés, le premier à 11 mois, le second et le troi-

sième à 12 mois, le quatrième à 16 mois, (mais ce dernier infesté par la coccidiose était inutilisable).

δ) *Quatrième série d'expériences* (1^{er} octobre 1930 1^{er} juillet 1931). Le but de cette quatrième série d'expériences était de nous fournir des lapins intoxiqués pendant 8 et 9 mois, qui nous manquaient encore, et d'obtenir des foies des différents mois, fixés non seulement dans le Bouin, mais encore dans le formol à 20 p. 100.

A cet effet, 36 lapins, étaient soumis à l'ingestion d'acétate de cobalt. Sur ces 36 lapins, 3 lapins seulement moururent spontanément, mais 14 devaient être éliminés pour coccidiose, et les 17 lapins utilisables nous laissaient : 1 foie d'un mois, 2 foies de 2, 3, 4, 5, 6, et 7 mois ; et 3 foies de 8 et 9 mois.

Ainsi, après 29 mois, nous pouvions baser notre étude anatomo-pathologique des cirrhoses expérimentales sur l'étude des foies consignés dans le tableau ci-dessous :

Durée de l'intoxication exprimée en mois.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Total des animaux.	6	7	7	7	7	7	7	4	3	2	1	2
Cobayes.	2	2	2	2	2	2	2	1				
Lapins.	4	5	5	5	5	5	5	3	3	2	1	2

c) LES RÉSULTATS

Nous allons envisager maintenant, et dans l'ordre chronologique, les lésions déterminées sur les foies des animaux, soumis à l'intoxication par l'acétate de cobalt.

Premier mois. — A la fin du premier mois, nous notons une vaso-dilatation des capillaires péri-et-interlobulaires ; et une très légère infiltration des cellules rondes, infiltration prédominante autour des petits espaces portes. (Nous n'avons pas étudié les lésions cellulaires initiales constatables par les techniques mitochondriales. Nous y reviendrons, quand seront terminées nos recherches sur la cytologie du foie en lumière infra-rouge).

Deuxième mois. — Au deuxième mois, la vasodilatation des capillaires passe au second plan, ce qui domine, c'est l'infiltration du type lymphocytaire. Cette infiltration s'étend autour des petits espaces portes, apparaît autour des grands, mais elle n'a aucune tendance à réunir entre eux les espaces portes, ou les espaces portes aux espaces centro-lobulaires.

Troisième mois. — Au troisième mois, l'infiltration est toujours limitée aux espaces portes, petits et grands, quelques très rares fibres collagènes se

différencient entre les cellules rondes, mais ce qui est important surtout à signaler, c'est l'accentuation manifeste du réseau normal de réticuline, dont les fibres modérément épaissies et tortueuses, tendent à enserrer les lobules et les cellules hépatiques.

Quatrième mois. — Au quatrième mois, à l'infiltration des cellules rondes intense, à la réticulose modérée, à la sclérose naissante, se surajoutent des lésions cellulaires appréciables sans le secours des techniques mitochondriales : les cellules hépatiques bordant les espaces portes sont aplaties, et les noyaux pycnotiques.

Cinquième mois. — Au cinquième mois, l'infiltration des cellules rondes ne reste plus localisée autour des espaces portes, elle tend à gagner les espaces portes voisins. La réticulose se développe avec une certaine rapidité, les fibres sont de plus en plus épaissies, de plus en plus tortueuses, de plus en plus périlobulaires et péricellulaires. La sclérose est encore discrète, les fibres collagènes sont assez nombreuses, mais très fines, et ne rejoignent pas entre eux les espaces portes. Les altérations cellulaires sont toujours limitées aux cellules péri-portales.

Sixième mois. — **Septième mois.** — A partir du cinquième mois, les altérations sont plus lentes, il devient plus difficile à la lecture d'une coupe, de

préciser à moins de deux mois près, la durée de l'intoxication d'après l'aspect et l'étendue des lésions.

A la fin du septième mois, il faut surtout remarquer, que l'infiltration des cellules rondes, la réticulose, et la sclérose, ont presque réuni entre eux les espaces portes. Les fibres de réticulose sont toujours plus marquées que les fibres de sclérose, celles-ci restent encore très fines, et assez peu nombreuses. Autour des veines sus-hépatiques, aucune altération parenchymateuse ni mésenchymateuse n'est visible.

Huitième et neuvième mois. — A la fin du neuvième mois, l'infiltration des cellules rondes, la réticulose, et la sclérose, rejoignent entre eux les espaces portes. Fait important, la réticulose, qui constituait l'altération précoce et intensive, subit un temps d'arrêt, alors que la prolifération des fibres collagènes se poursuit avec plus de rapidité et d'intensité. Autour des veines sus-hépatiques, se dessine un afflux très discret de cellules rondes.

Dizième mois et Onzième mois. — Vers le onzième mois, les lésions ne diffèrent plus des précédentes que par l'intensité de la réaction collagène, et une augmentation de l'afflux de cellules rondes autour des veines sus-hépatiques.

Douzième mois. — Au douzième mois, apparaissent nettement les premiers néocanalicules biliaires, et de préférence dans les tissus de sclérose des grands espaces portes.

On voit que dans l'ensemble, nos recherches confirment celles de Noël Fiessinger et de ses collaborateurs, les interprétations que nous tirons de nos résultats sensiblement identiques, ne différant que sur les quelques points suivants.

1^o Il est possible — au moins avec l'acétate de cobalt — d'étudier les lésions « dans le temps ». Les lésions que nous avons obtenues sont nettement proportionnelles à la durée de l'intoxication, et il est même possible d'apprécier approximativement la durée de l'intoxication, d'après l'aspect et l'étendue des lésions.

2^o La durée de l'intoxication ayant pu être portée, non pas d'une manière exceptionnelle, mais d'une manière courante, à 6, 8, 10 et 12 mois, nous sommes arrivé à déterminer des lésions plus intenses que les lésions habituellement observées dans les cirrhoses expérimentales.

3^o Nous n'avons pas étudié les altérations mitochondriales. Il est admis par tous qu'elles sont les premières en date, et nous préciserons ultérieurement les lésions cellulaires initiales, lorsque sera terminée notre étude cytologique du foie en lumière infra-rouge.

4^o La réticulose apparaît vers le deuxième ou troisième mois, elle augmente ensuite rapidement jusque vers le sixième ou huitième mois, et à partir du huitième mois, elle subit un temps d'arrêt, ne poursuivant plus son évolution que lentement.

5^o La sclérose suit la réticulose, mais nos tech-

niques histologiques n'ont pu nous permettre de saisir la transition entre les fibres réticulées et les fibres collagènes. Pour cette raison, il ne nous paraît pas certain que ces fibres soient de même nature, et différentes seulement par leur degré d'épaississement. Cette sclérose apparaît vers le troisième ou quatrième mois, évolue assez lentement jusque vers le sixième ou septième mois, et ensuite plus rapidement, surtout par rapport à la réticulose.

B. — LA SIDEROSE

a) LA NATURE DES PIGMENTS FERRUGINEUX

Classiquement, il existe deux pigments ferrugineux : l'hémosidérine et l'hémofuscine, ou mieux, le pigment ocre et le pigment brun, termes plus génériques, qui ne préjugent pas de l'origine hémattique des pigments.

Pour le pigment ocre, l'accord est unanime. Auscher et Lapicque ont montré dès 1895, que le pigment ocre était un hydrate de sesquioxyde de fer, et qu'il prenait la coloration bleue, spécifique des sels ferriques, lorsqu'il était traité par la méthode de Perls.

Pour le pigment brun, la discussion est encore ouverte. C'est un pigment ferrugineux certainement, mais ses rapports avec le pigment ocre sont pour le moins très imprécis, et seul, le pigment ocre est caractéristique de la sidérose viscérale, et

en particulier de la sidérose hépatique dans les cirrhoses pigmentaires du foie. Les expériences suivantes montrent de toute évidence, que le pigment ocre et le pigment brun peuvent coexister dans les cirrhoses pigmentaires, et que l'un et l'autre peuvent caractériser la sidérose.

α) Certaines coupes traitées par la méthode de la micro-incinération de Policard, laissent des cendres rouillées, qui ne peuvent être que des cendres ferrugineuses, sans que nous puissions préciser la valeur ionique du fer pré-existant à la micro-incinération.

β) Les coupes témoins des coupes précédentes, traitées par la méthode de Perls au ferrocyanure de potassium et à l'acide chlorhydrique, montrent des granulations ferrugineuses vertes. Or, du point de vue chromatique, le vert est une superposition du bleu et du jaune ou du brun. Nous pouvons donc supposer que la coloration verte tient à ce que les deux pigments brun et ocre coexistent sur les mêmes coupes. Mais alors que le pigment ocre donne la réaction des sels ferriques, c'est-à-dire qu'il se colore en bleu ; le pigment brun qui est un sel ferreux, garde sa coloration initiale ; et c'est le pigment brun sous-jacent ou pigment ocre coloré en bleu, qui donne une teinte verte aux granulations ferrugineuses disséminées dans les préparations.

Notre supposition est exacte. En effet, en oxydant nos coupes avec la solution de Lugol, l'acide nitrique-nitreux, l'eau chlorée..., nous transfor-

mons le pigment brun — sel ferreux — , en pigment ocre — sel ferrique —, et dans ces conditions, les coupes traitées par la méthode de Perls montrent des granulations ferrugineuses bleues. Ce phénomène est bien un phénomène d'oxydation, et non pas un phénomène de dissolution (on conçoit que l'oxydant pourrait agir comme solvant du pigment brun, les sels ferreux étant assez solubles), parce que, si l'oxydation des coupes a lieu, non plus avant, mais après la réaction de Perls, les granulations ferrugineuses paraissent vertes.

γ) Inversement, les coupes traitées par la méthode de Turnbull au ferricyanure de potassium et à l'acide chorhydrique, montrent des granulations ferrugineuses vertes, mais ici, la coloration verte est donnée par la superposition du pigment brun coloré en bleu, au pigment ocre qui a gardé sa coloration initiale.

Le pigment brun et le pigment ocre sont donc bien deux pigments ferrugineux, caractéristiques l'un et l'autre de la sidérose. Ils ne se différencient que par leur degré d'oxydation : dans le pigment ocre, le fer est à l'état d'ion trivalent ; dans le pigment brun, le fer est à l'état d'ion bivalent.

b) L'ORIGINE DES PIGMENTS FERRUGINEUX.

A l'état normal, le fer hépatique provient des déchets globulaires et de l'alimentation. A l'état pathologique, nous ne comprenons pas très bien,

pourquoi il aurait une origine différente. Or, chaque fois que les auteurs parlent de sidérose, ils considèrent, que seuls, les déchets globulaires peuvent être à l'origine de la surcharge ferrique des organes. Or, le rôle du fer apporté par les aliments — outre qu'il est logique — se trouve confirmé par les expériences de Cyril Polson, qui, reprenant les expériences de Mallory, Parker et Nye, échoue à reproduire chez les lapins des cirrhoses du foie avec sidérose, par administration prolongée d'acétate de cuivre, mais dans le même temps, il obtient chez les lapins une infiltration d'hémofuscine dans les cellules hépatiques, par le simple régime à base de légumes particulièrement riches en fer.

Les pigments ferrugineux proviennent de l'hématine de l'hémoglobine mise en liberté lors de la destruction des globules rouges, et du fer apporté par l'alimentation.

c) L'ÉVOLUTION DES PIGMENTS FERRUGINEUX

Par quel mécanisme, le fer d'origine alimentaire ou d'origine sanguine, se transforme-t-il en hémosidérine ou hémofuscine, et comment se fait la répartition dans les différents viscères de l'organisme ?

Après les théories hépatogènes, les théories mixtes et hématogènes sont actuellement plus volontiers admises. Nous allons successivement passer en revue chacune de ces théories, en nous dispensant d'une bibliographie déjà faite dans un chapitre précédent.

α) Théories hépatogènes

Les différentes théories hépatogènes sont basées sur la notion d'hyperhépatie, qui a contre elle de nombreux arguments bien développés dans la thèse de Duvernay.

Cliniquement : l'hyperglycosurie ; l'hyperbiligénie ; l'hyperazoturie ; manquent souvent, et personne ne croit plus que ces signes traduisent un hyperfonctionnement hépatique.

Anatomiquement : La prédilection du pigment pour les cellules saines est bien souvent apparente. Les cellules très altérées étant détruites, laissent comme vestiges des amas pigmentaires dans le tissu conjonctif qui a pris leur place.

Expérimentalement : L'expérience de Castaigne que nous avons rapportée, se heurte à une double objection. Le chlorure de zinc est-il bien un excitant de la cellule hépatique ? L'injection intraportale d'une solution ferrugineuse n'entraînerait-elle pas un certain degré de sidérose hépatique, même sans déterminer préalablement l'hyperactivité du foie ?

β) Théories hématogènes

Toutes ces théories sont basées sur ce fait, que l'hémolyse expérimentale, peut entraîner la sidérose, mais faut-il encore que l'hémolyse soit suffisamment intense et suffisamment prolongée.

Une hémolyse modérée ne produit pas la sidérose. Personnellement, nous avons publié il y a deux ans, en collaboration avec Maurice Villaret et L. Justin-Besançon, les premiers résultats de nos expériences sur l'intoxication des lapins par les sels de manganèse, de cuivre, de nickel et de cobalt. Ces différents sels métalliques sauf le cobalt — ne déterminaient pas de cirrhose — mais tous, fragilisaient les globules rouges, et nous avons vu la résistance globulaire s'abaisser sensiblement pendant des mois, sans que nous puissions histologiquement déceler la moindre trace, ni d'hémosidérine ni d'hémofus-cine.

Il est non moins vrai que l'hémolyse clinique peut entraîner la sidérose, nous n'en voulons pour preuve que l'anatomie pathologique des anémies pernicieuses et des ictères hémolytiques ; mais est-il juste de souligner que dans ces affections, on trouve des signes d'anémie, des signes de régénérescence myéloïde, et une diminution de la résistance globulaire, autant de modifications absentes dans les cirrhoses pigmentaires.

En compulsant les observations des cirrhoses pigmentaires publiées en France depuis le mémoire de Hanot et Chauffard, nous n'en avons pas trouvé dix, comportant des examens hématologiques complets, et les quelques rares observations de Gouget, Fiessinger, Duvernay, Roque et Chalier..., n'imposent pas l'origine hémolytique de la sidérose dans les cirrhoses pigmentaires.

Le malade de Gouget avait une résistance globulaire de 52-30 par le procédé des hématies déplasmatisées ; le malade dont Fiessinger rapporte l'observation dans la thèse de Laurent avait une résistance globulaire normale ou un peu augmentée par le procédé des hématies non déplasmatisées, et une résistance globulaire un peu diminuée par le procédé des hématies déplasmatisées ; les deux malades de Roque, Chalier et Nové-Josserand avaient, l'un une résistance globulaire de 58-32, l'autre de 50-30, toutes les deux mesurées par le procédé des hématies déplasmatisées.

Dans ces conditions, nous comprenons que Duvernay, le plus convaincu peut-être des partisans des théories hématogènes, se voit obligé d'écrire pour soutenir l'hémolyse — qui devient alors un axiome — « Si on ne constate pas d'hémolyse, elle n'en existe pas moins... d'ailleurs, on peut presque toujours retrouver dans l'histoire du malade, quelque temps avant une cause possible d'hémolyse » !

Dans notre statistique personnelle, nous avons trouvé deux fois, une résistance globulaire normale (obs. 3 ; 8) ; cinq fois, une résistance globulaire légèrement augmentée (obs. 4 ; 6 ; 7 ; 9 ; 12) ; quatre fois, une résistance globulaire légèrement diminuée (obs. 1 ; 2 ; 5 ; 10) ; une fois, une résistance globulaire nettement diminuée (obs. 11). Dans tous les cas, la résistance globulaire a été mesurée par le procédé des hématies déplasmatisées, et nous concluons, que sauf une fois, les résistances globulaires étaient subnormales.

En effet, normalement, par le procédé des hématies déplasmatisées, la résistance globulaire est de 48-30, mais après une certaine expérience — nous avons pratiqué nous-même plusieurs centaines d'examins de sang pour la mesure de la résistance globulaire — nous prétendons que les erreurs d'interprétation de l'hémolyse initiale, et même de l'hémolyse totale, peuvent varier de deux à trois degrés, c'est-à-dire, que différents lecteurs, également expérimentés, lisent l'hémolyse, les uns à 50-28, les autres à 46-32, par exemple. Or, ces limites dans lesquelles peut varier une résistance globulaire normale, ne sont pas sensiblement différentes des limites dans lesquelles peut varier la résistance globulaire, supposée pathologique, dans les cirrhoses pigmentaires.

En mesurant la résistance globulaire suivant une nouvelle méthode que nous publierons très prochainement, et sur laquelle nous ne donnerons ici qu'un court aperçu, nous avons remarqué que dans deux sangs présentant la même résistance globulaire, les globules rouges n'étaient cependant pas nécessairement également fragiles et résistants : dans l'un, l'hémolyse se produisait par exemple en soixante secondes, dans l'autre, en quarante ou quatre-vingts secondes. C'est ainsi que nous avons été amené à mesurer la résistance globulaire, non plus par rapport à des solutions de chlorure de sodium hypotoniques, mais par rapport à ce que nous appelons le temps d'hémolyse. Notre appareil est basé sur le principe suivant : une solution de globules rouges

n'est transparente que si les globules sont complètement hémolysés. Partant de ce principe, nous avons un premier tube de verre, dont le fond reçoit la réflexion du filament d'une lampe électrique. Ce filament lumineux, nous l'apercevons à travers un second tube transparent qui plonge dans le premier, et dont les mouvements s'inscrivent sur un cylindre enregistreur. Le tube plongeur étant descendu à fond dans le tube récepteur, nous introduisons dans ce dernier tube une certaine quantité de globules rouges. A ce moment, le filament lumineux cesse d'être visible. Nous introduisons alors dans le même tube une certaine quantité d'eau distillée, et au fur et à mesure que l'hémolyse se produit, le filament devient lumineux ; il suffit d'élever le tube plongeur, pour que le filament disparaisse à nouveau. Quand le filament lumineux est visible sur toute la hauteur de la couche liquide, c'est-à-dire, quand l'extrémité inférieure du tube plongeur aborde le bord supérieur de la colonne liquide, l'hémolyse est complète, et sa courbe et le temps, se trouvent automatiquement enregistrés.

Nous n'avons pas encore des résultats nombreux, mais dès maintenant, nous pouvons affirmer que cette méthode est plus précise que la précédente, plus sensible, et plus rapide. Le temps d'hémolyse d'un sang normal dans les conditions très artificielles où nous nous plaçons, mais qui restent invariables, oscille autour de soixante secondes. Nous l'avons déjà trouvé diminué jusqu'à trente cinq secondes

dans une anémie pernicieuse, et augmenté jusqu'à plusieurs minutes dans les ictères par rétention. Nous n'avons pu jusqu'ici examiner qu'une seule fois le sang d'une cirrhose pigmentaire, c'est le sang de la malade de l'observation 9, et pas plus par ce procédé que par le procédé des hématies déplasmatisées, nous n'avons trouvé une diminution de la résistance globulaire, qui est plutôt un peu augmentée.

L'absence de la sidérose dans les faibles hémolyse expérimentales, l'absence d'hémolyse ou l'existence d'une hémolyse discrète dans les cirrhoses pigmentaires, nous font rejeter les théories hémotogènes, — si l'on entend par là — que la sidérose exige pour se produire une hémolyse exagérée. Nous ajoutons un troisième argument : les globules rouges sont normalement détruits, pourquoi un foie malade ne pourrait-il pas se laisser encombrer par des pigments ferrugineux provenant des déchets globulaires de la destruction normale des globules rouges, et le pourrait-il, pour peu que ces déchets globulaires soient légèrement augmentés (car dans tous les cas si l'hémolyse existe, elle est bien légère !) par une hémolyse si discrètement exagérée, qu'habituellement on ne peut pas la mettre en évidence ?

γ) Théorie mixte

Si les théories de l'hémolyse et de l'hyperhépatie ne nous satisfont pas, il est bien évident, a fortiori, que la théorie qui fait intervenir ces deux facteurs ne pourra nous satisfaire davantage.

Comment pouvons-nous concevoir le mécanisme intime de la sidérose ?

A notre sens, l'hypohépatie peut nous fournir la solution du problème.

En effet, nos connaissances sur le métabolisme du fer dans l'organisme ne sont pas encore très précises, cependant, certains faits restent acquis, à savoir :

— le foie est relativement riche en fer ;

— le fer hépatique provient du fer alimentaire, et du fer de l'hématine de l'hémoglobine des globules rouges normalement détruits ;

— le fer du foie a une double destinée. Alors qu'une première partie sert à la reconstitution de la molécule hémoglobinique, la seconde partie est éliminée, un peu par voie urinaire, davantage par voie biliaire, beaucoup par voie intestinale.

Dans ces conditions, que l'hyperhémolyse, au cours des cirrhoses, puisse déterminer la sidérose, c'est incontestable ; mais, plus habituellement, la sidérose traduit une insuffisance du foie à éliminer le fer. « Il y a rétention ferrugineuse dans les cirrhoses pigmentaires, comme il y a rétention biliaire dans les ictères hépatiques ».

C. — LA MELANOEPIDERMIE

a) LA NATURE DES PIGMENTS MÉLANIQUES.

La nature des pigments mélaniques est toujours très obscure, et c'est le moins que nous puissions dire. Aujourd'hui encore, nous ne pouvons mieux faire que de reprendre les conclusions de Dejust, qui écrivait en 1928 :

« Les mélanines sont des corps noirs, à teneur azotée variable suivant leur origine, insolubles dans l'eau, solubles dans les alcalins, et qui sont fournis par l'oxydation d'amino-acides phénoliques, avec perte de la fonction d'acide aminé ».

b) L'ORIGINE DES PIGMENTS MÉLANIQUES.

Nous avons vu, dans la conception classique de la mélanéoépidermie, que l'origine hématique des pigments mélaniques était abandonnée par la presque totalité des auteurs contemporains. Cependant récemment, quelques auteurs italiens, Rondoni, puis Angelli, ont repris ces recherches en partant du principe, que le noyau pyrroholique joue un rôle important dans la mélanéoépidermie. Si intéressantes que puissent être ces recherches, elles se heurtent toujours à une double objection : l'une chimique, l'impossibilité de démontrer l'existence d'un noyau pyrroholique dans la mélanine, ou la substance mère de la mélanine ; l'autre physiologique, la présence

possible de mélanine en l'absence des éléments du sang.

L'origine hématique des pigments mélaniques n'étant pas soutenable, les pigments mélaniques ne peuvent provenir, étant donné leur constitution, que de la désintégration des substances protéiques ou protéines. Ce vaste groupe des substances protéiques comprend, on le sait : des albumines, des protéides, et des albuminoïdes, le premier groupe étant de loin le plus important. Une seconde question se pose alors, aux dépens de quelles substances protéiques se forment les pigments mélaniques ?

Pour Loeper, c'est seulement l'hémoglobine, protéide ou encore protéine conjuguée, qui peut donner naissance par sa désintégration aux pigments mélaniques. Sa théorie qui concilie ainsi les théories protéique et hématique, est évidemment ingénieuse, et se résume dans ces quelques lignes : « La mélanine est une substance thioaminée ; elle provient de la globine comme la rubigine provient de l'hématine. Ce sont deux pigments ayant une origine hémolytique commune. Ils sont couplés parce que leur souche est commune. »

Cette théorie très séduisante appelle quelques objections. Tout d'abord, la première objection qui se présente à l'esprit, c'est l'objection physiologique contre l'origine hématique de la mélanine, Si les pigments mélaniques proviennent de la globine de l'hémoglobine, comment expliquer la présence de mélanine en l'absence des éléments du sang ?

Ensuite, si la mélanine et la rubigine sont deux pigments couplés parce que leur souche est identique : l'hémoglobine mise en liberté par l'hémolyse, pourquoi ces deux pigments n'existent-ils pas toujours simultanément ? Dans les cirrhoses pigmentaires on peut voir de la mélanoépidermie sans sidérose. Dans un hématome, l'hémosidérine apparaît toujours, la mélanine n'apparaît jamais. Dans les ictères hémolytiques, la sidérose existe sans mélanoépidermie, alors que dans la maladie d'Addison, la mélanoépidermie existe sans sidérose.

Enfin, que la mélanine soit une substance thioaminée, c'est possible, mais cette constitution de la mélanine est bien discutée, et nous croyons comprendre à la lecture des travaux que nous avons lus sur le soufre et les mélanines, qu'il est actuellement impossible de déterminer, si le soufre fait ou non partie intégrante de la molécule mélanique, telle qu'elle se trouve dans l'organisme.

Les pigments mélaniques proviennent des substances protéiques, et plus particulièrement des albumines.

c) L'ÉVOLUTION DES PIGMENTS MÉLANIQUES.

Les pigments mélaniques proviennent de la désintégration des substances protéiques.

Par quel mécanisme se fait cette transformation ? Deux théories sont actuellement à retenir, La théorie de Loeper et la théorie de Bruno-Bloch.

2) Théorie de Loeper

De la constitution thio-aminée de la mélanine, de ses nombreuses expériences poursuivies de 1925 à 1928, Loeper croit saisir un rapport entre la thiémie et la mélanopigmentation. « Dans la mélanopigmentation, le soufre total est augmenté. L'augmentation porte surtout sur le soufre neutre ; donc abaissement du coefficient sulfatémique exprimé par le rapport $\frac{\text{Soufre oxydé}}{\text{Soufre total}}$. »

Très intéressé par les travaux de l'auteur, nous avons tenu à confirmer cliniquement, des conclusions qui éclairaient d'un jour nouveau le problème si obscur de la mélanogénèse.

Monsieur Drilhon, chargé de la chimie au laboratoire de Monsieur de Professeur Maurice Villaret, s'est mis aimablement à notre disposition, pour tous les dosages dont nous avions besoin. Ces dosages de soufre ont été effectués suivant la technique de Denis et Reed, modifiée récemment par Maxime Chatron. Ce procédé repose sur l'appréciation de la densité optique d'une suspension de sulfate de baryte, suspension obtenue en ajoutant au milieu à examiner amené à PH voulu, une certaine proportion de gélatine.

Nous avons comparé cette opacité avec celle des solutions étalons d'acide sulfurique, à l'aide du colo-

rimètre-néphélémètre de Baudouin et Bénard, à défaut du photomètre de Vernes, recommandé par l'auteur. Cette méthode présente à notre avis, les quelques avantages suivants : Une désalbumination plus complète et plus facile (la simple défécation à l'acide trichloracétique à froid, l'emportant de beaucoup sur l'acide acétique N/100 au bain marie) ; l'oxydation nitroperchlorique est le procédé de choix à utiliser (toujours pour des raisons de profondeur et de rapidité d'action) de préférence à l'acide nitrique et au perhydrol ; dans les limites où la thiémie nous oblige à opérer, la formation du précipité benzidinique est assez lente et des plus réduite, et si l'on ajoute à cela les erreurs possibles, dues à l'absorption du chlorhydrate de benzidine par le sulfate de benzidine, on voit combien la technique que nous avons suivie est supérieure.

Nous avons d'abord cherché à établir la thiémie des sujets normaux, et nous avons trouvé les chiffres suivants :

Soufre total.....	80 m/mgr.
Soufre oxydé.....	50 »
Soufre neutre.....	30 »
Coefficient sulfatémique $\frac{S.O}{S.T}$	0,625

Ensuite, nous avons recherché la thiémie dans des affections diverses, surtout dans les affections susceptibles d'entraîner une modification de la thiémie normale.

Voici les résultats que nous avons obtenus exprimés en milligrammes.

Maladies	S.T	S.O	S.N	$\frac{S.O}{S.T}$	
Néphrite chronique saturnine.....	85	36	49	0,42	
Asystolie à prédominance hépatique	160	19	141	0,11	
Cirrhose atrophique de Laënnec...	32	14	18	0,43	
Cirrhose atrophique de Laënnec...	62	21	41	0,33	
Cirrhose hypertrophique.....	43	21	22	0,48	
Cirrhose biliaire.....	52	22	30	0,42	
Anémie pernicieuse plastique.....	32	17	15	0,53	
Anémie pernicieuse plastique :					
1. Avant opothérapie hépatique.	36	21	15	0,58	
2. Après opothérapie hépatique.	72	45	27	0,62	
Cirrhoses pigmentaires :					
	1	51	15	36	0,29
	2	41	23	18	0,56
	3	51	23	19	0,62
	4	62	21	41	0,33
	5	32	14	18	0,43
Observations	6	22	11	11	0,50
	7	52	22	30	0,42
	8	98	26	72	0,26
	9	140	92	48	0,65
	10	43	21	22	0,48
	11	85	36	49	0,42
	12	47	29	18	0,62

Sur 20 observations, nous trouvons deux fois une augmentation notable de soufre total. Dans le premier cas, il s'agit d'une asystolie à forte prédominance hépatique, le S.T. est de 160 milligrammes et le S.O. de 19 milligrammes, ce qui donne un coeffi-

cient sulfatémiqne très abaissé de 0,11. Dans le second cas, il s'agit d'une cirrhose pigmentaire sans diabète (obs. 9) le S.T. est de 140 milligrammes et le S.O. de 92 milligrammes, de sorte que le coefficient sulfatémiqne est normal : 0,65.

Trois fois le soufre total est légèrement augmenté : 85 milligrammes ; 98 milligrammes ; 85 milligrammes ; dans une néphrite chronique saturnine, et dans les cirrhoses pigmentaires des observations 8 et 11. Dans les trois cas, l'augmentation porte surtout sur le soufre neutre, et le coefficient sulfatémiqne est abaissé de 0,42 dans la néphrite et la cirrhose de l'observation 11, et à 0,26 dans la cirrhose de l'observation 8.

Quinze fois, le soufre total est diminué dans des proportions variant de 22 milligrammes (obs. 6) à 62 milligrammes (obs. 4), avec une moyenne de 45 à 55 milligrammes. La diminution du soufre porte exclusivement sur le soufre oxydé, alors que le soufre neutre est toujours plus ou moins augmenté, et que le coefficient sulfatémiqne est abaissé de 0,29 (obs. 1), à 0,62 (obs. 12), avec une moyenne de 0,40 à 0,45.

Que pouvons-nous conclure de ces dosages ? Les conclusions qui semblent devoir s'imposer, nous paraissent être les suivantes :

— Le métabolisme du soufre est extrêmement intéressant. Lœper a eu l'incontestable mérite de nous en montrer l'importance, mais actuellement, les méthodes de dosages ne sont pas encore suffisamment au point, pour qu'on puisse tabler sur des résultats définitifs.

Le soufre total est parfois augmenté dans la mélanopigmentose, mais il l'est tout autant et plus — comme l'avait déjà remarqué Lœper — dans certaines autres affections, en particulier dans l'asystolie.

Ce qui est presque constant, ce n'est pas l'augmentation du soufre total, mais la diminution du soufre oxydé, l'abaissement du coefficient sulfatémique, et ces modifications ne sont pas fonction de la mélanopigmentose, mais fonction du foie. Il y a imperfection du foie à l'oxydation du soufre, cette imperfection d'une part, est souvent parallèle à la gravité de la cirrhose, et d'autre part, cette imperfection est atténuée par l'opothérapie hépatique. C'est ainsi que nous voyons une anémie pernicieuse présentant 36 milligrammes de S.T. avec un coefficient sulfatémique à 0,58, passer sous l'influence du traitement par la méthode de Whipple à 0,72 milligrammes de S.T. avec un coefficient sulfatémique de 0,62.

3) Théorie de Bruno-Bloch

Nous avons exposé brièvement la théorie de Bruno-Bloch. Pour cet auteur, le pigment mélanique est dû à l'oxydation par une diastase, qu'il appelle la dopase, d'un acide aminé phénolique, la dioxyphénylalanine ou dopa, très près on le sait de la tyrosine et de l'adrénaline.

Nous avons vu également les objections soulevées contre cette théorie — qui constitue cependant une œuvre de très grande envergure — par Przibram ;

Schmalfuss et Werner ; contestant la spécificité de chromogène, la dopa, et de son oxydant, la dopase, dans la constitution de la mélanine ; par Lignac, mettant en doute jusqu'à la nécessité d'un phénomène fermentaire, pour observer la transformation en mélanine des acides aminés phénoliques. Toutes ces objections sont convaincantes, nous ne les développerons pas ici, renvoyant ceux que la question intéresse particulièrement, au remarquable article de Dejust, déjà cité.

De tous ces travaux, un seul fait reste certain, c'est le seul fait à retenir en vue des recherches ultérieures :

— Les pigments mélaniques proviennent de l'oxydation d'acides aminés phénoliques, tels que la tyrosine et la dioxyphenylalanine.

Cette formation des pigments mélaniques, et nos objections aux théories précédentes, nous font émettre l'hypothèse suivante :

La mélanoépidermie suppose deux ordres de troubles : un trouble profond, viscéral, qui détermine une augmentation des acides aminés phénoliques, lors de la désintégration des substances protéiques ; un trouble superficiel, cutané, qui aboutit à la transformation des acides aminés phénoliques en mélanine.

Nous pensons que cette hypothèse se vérifiera par la chimie, et Læper a croyons-nous évoqué la solution, — pour la rejeter presque immédiatement — quand il l'a cherchée dans l'hyperaminoacidémie. Ses do-

sages n'ont pas confirmé ses espérances, parce que nous ne savons pas doser les acides aminés, mais le jour ou nous saurons les doser, non seulement dans le sang, mais encore dans les tissus, et en particulier dans la peau, le problème de la mélanogénèse sera résolu.

D. — LE DIABÈTE

Nous avons montré dans notre étude clinique, pourquoi nous pensions que le diabète était moins fréquent dans les cirrhoses pigmentaires, et plus fréquent dans les cirrhoses banales, qu'on ne le croit habituellement sur la foi des statistiques.

Reste à préciser maintenant, le mécanisme du diabète dans les cirrhoses pigmentaires.

Tout d'abord, nous nous refusons à admettre avec la plupart des auteurs, que le diabète puisse être à l'origine de la cirrhose. Dans les rares cas, où le diabète paraît ouvrir la scène, ou bien il s'agit d'une cirrhose latente, (l'état du foie n'étant jamais précisé), ou bien il s'agit d'une cirrhose se développant d'une manière contingente chez un diabétique, sous l'influence ou non d'une cause commune.

Presque toujours au contraire, et c'est le cas dans nos douze observations, le diabète est secondaire à la cirrhose, et trois théories sont proposées pour en élucider la pathogénie.

a) L'HYPERHÉPATIE

Nous ne reviendrons pas sur l'hyperhépatie, que nous avons envisagée longuement, en étudiant la cirrhose et la sidérose. Nous ne nions pas que l'hyperhépatie puisse exister, nous nions seulement son existence dans les cirrhoses pigmentaires.

b) L'INSUFFISANCE GLYCOLYTIQUE TISSULAIRE

L'insuffisance glycolytique de tous les tissus est séduisante pour expliquer le diabète simple, mais dans un diabète secondaire à une cirrhose, il nous paraît logique, étant donné, la prédominance des altérations hépato-pancréatiques, de supposer la prédominance du foie et du pancréas sur les autres tissus, dans la pathogénie du diabète.

c) L'INSUFFISANCE PANCRÉATIQUE

L'insuffisance pancréatique, si souvent mise en cause, est-elle suffisante pour comprendre l'apparition du diabète ? Non, les lésions pancréatiques peuvent manquer dans un diabète, et surtout, nous voyons bien souvent des lésions pancréatiques intenses, comme dans les cirrhoses de Laënnec par exemple, sans que pour cela, ces cirrhoses se compliquent nécessairement de diabète.

A l'insuffisance pancréatique doit donc se surajouter une insuffisance hépatique. L'insuffisance pancréatique est nécessaire pour permettre l'apparition du diabète dans une cirrhose, mais elle n'est pas suffisante, il faut une insuffisance hépatique surajoutée. Et, point important sur lequel nous insistons, parce qu'il explique la divergence des auteurs, il ne faut pas entendre par insuffisance hépatique, une insuffisance hépatique nécessairement étendue à toutes les fonctions du foie, mais une insuffisance hépatique dissociée, qui, dans les cas des cirrhoses avec diabète, est une insuffisance prédominante sur la fonction glycogénique. Widal, Abrami et Brulé, ont décrit les rétentions biliaires dissociées. A côté de ces insuffisances biliaires dissociées, il en existe d'autres, et en particulier, ces insuffisances de la fonction martiale, que nous avons évoquées pour la sidérose, et les insuffisances de la fonction glycogénique, que nous évoquons pour le diabète.

CHAPITRE V

TRAITEMENT

Le traitement des cirrhoses pigmentaires comporte le traitement de la cirrhose, et s'il y a lieu, le traitement du diabète surajouté.

a) TRAITEMENT DE LA CIRRHOSE

Le traitement de la cirrhose dans les cirrhoses pigmentaires, est le même que dans toutes les cirrhoses. Il est toujours symptomatique, parfois symptomatique et étiologique. Chacun connaît parfaitement les modalités de la thérapeutique des cirrhoses, il nous paraît tout à fait inutile de les rappeler ; nous tenons seulement à souligner une fois de plus, l'importance de l'opothérapie hépatique par voie parentérale.

b) LE TRAITEMENT DU DIABÈTE

Si le traitement de la cirrhose ne diffère pas, que la cirrhose soit ou non pigmentaire, le traitement du diabète est également invariable, qu'il soit ou non associé à une cirrhose ; dans tous les cas, le régime, avec ou sans insuline, reste la thérapeutique de fond.

Nous n'avons pas précisé les règles du traitement de la cirrhose, nous ne rappellerons pas non plus, les règles du traitement du diabète, ce serait trop élargir le cadre de notre sujet, sans l'excuse d'apporter la moindre idée nouvelle.

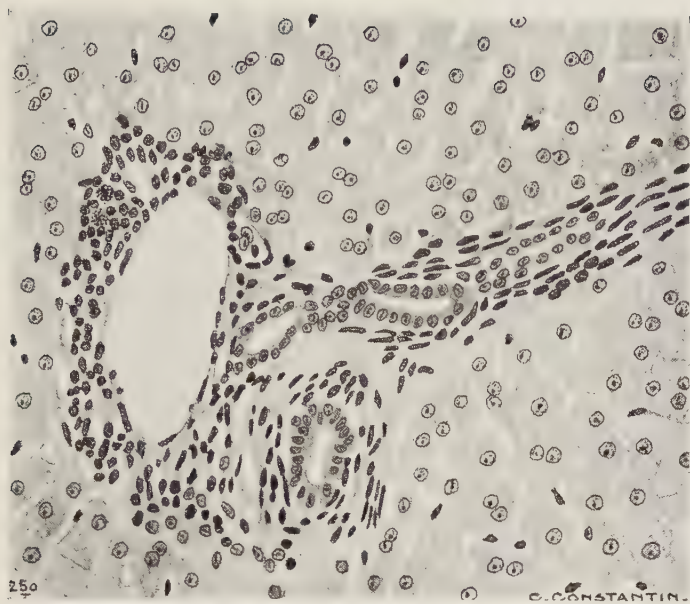
c) L'ASSOCIATION CIRRHOSE-DIABÈTE
ET L'INSULINO-RÉSISTANCE

C'est uniquement pour soulever la question de l'insulino-résistance des diabètes compliqués de cirrhose, que nous avons institué un chapitre « Traitement ».

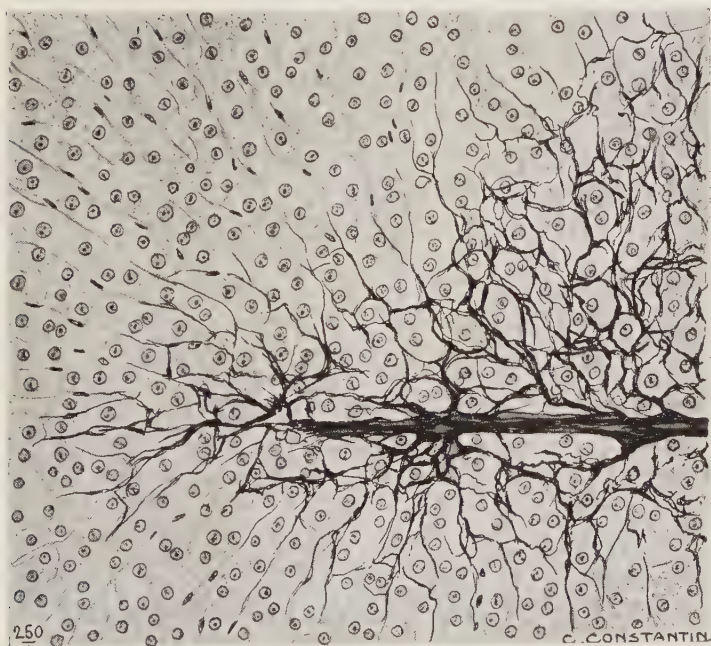
Est-il exact, que le diabète associé à une cirrhose soit moins sensible à l'action du régime et de l'insuline ?

Les observations rapportées : en France, par Vedel, Baumel et Pagès ; Widal, Abrami, Weil et Laudat ; Chabrol et Hébert ; Mauriac et Aubertin ; à l'étranger, par Leech ; Allen et Constamm ; tendent à le démontrer, mais pour notre part, nous considérons ces observations aussi rares que l'observation rapportée par Bardley, concernant un malade chez qui l'apparition d'une cirrhose fit disparaître les signes d'un diabète grave antérieur, et nous nous rangeons formellement à l'avis de Marcel Labbé, quand il conclut :

« *En définitive, bien qu'il y ait quelques cas exceptionnels d'insulino-résistance, celle-ci est loin d'être la règle au cours du diabète avec cirrhose.* »



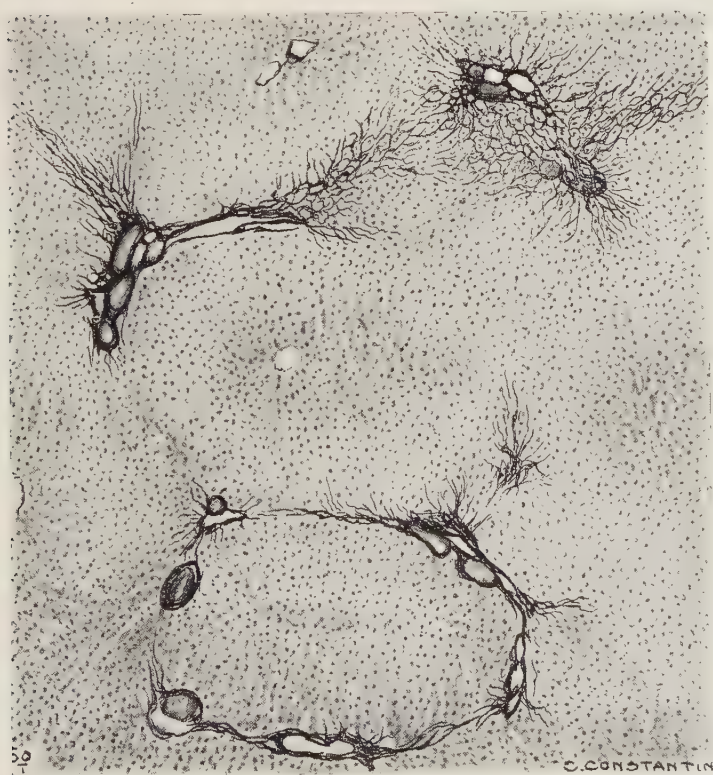
Infiltration de cellules rondes au 1^{er} mois.



Réticulose au 3^e mois



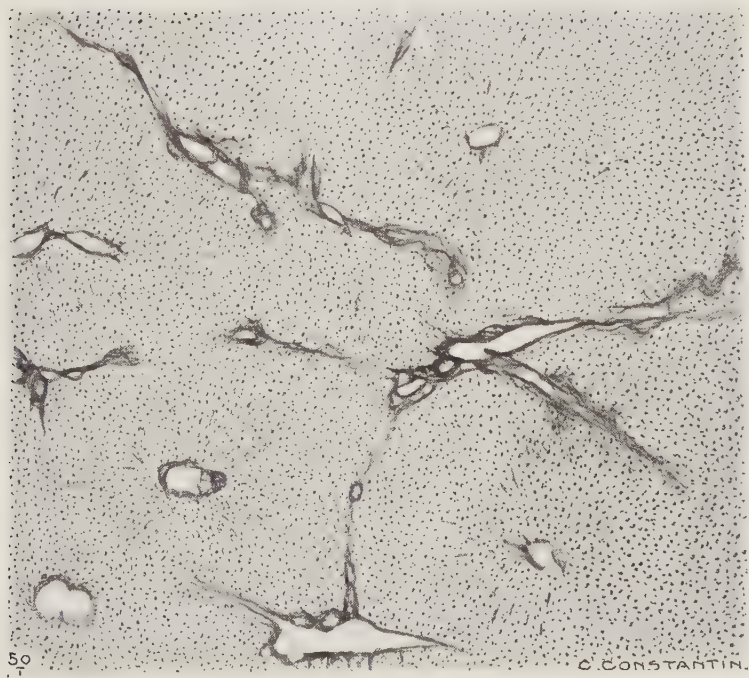
Sclérose au 5^e mois.



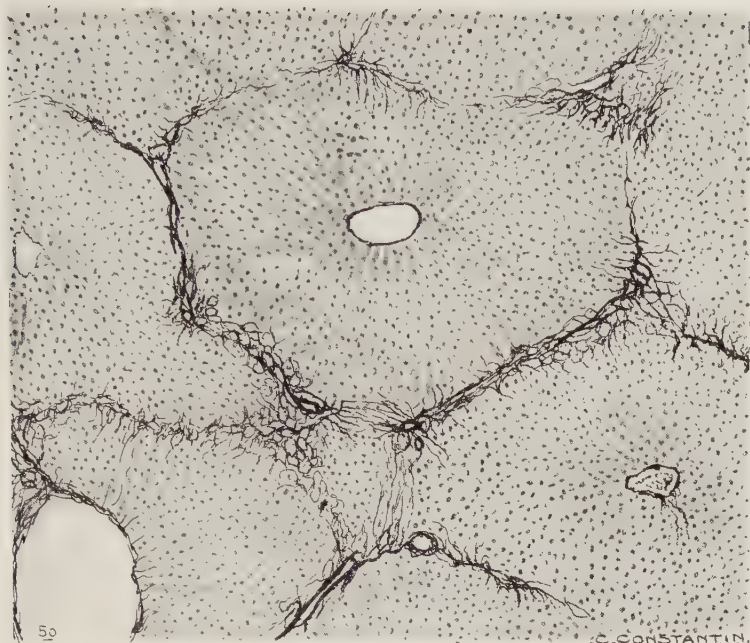
Réticulose au 6^e mois.



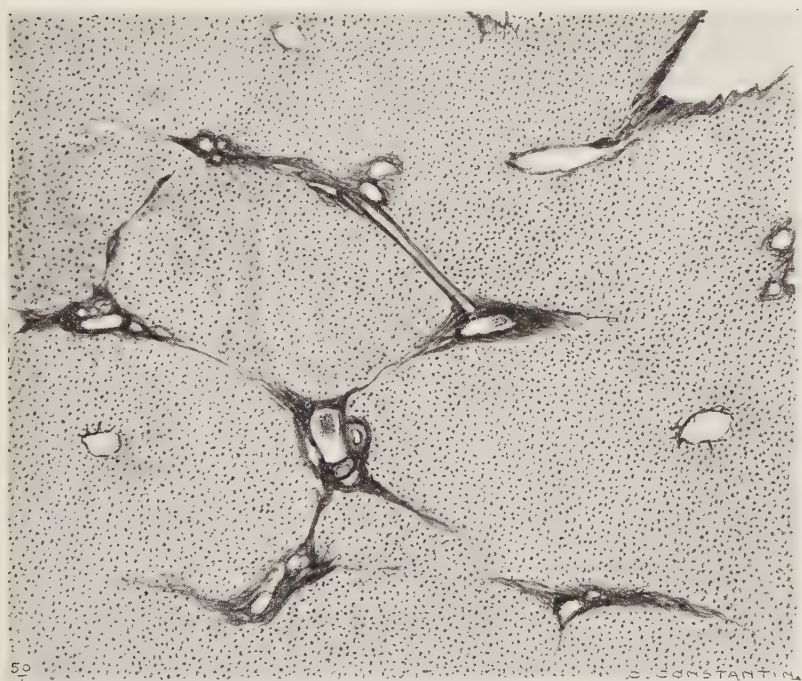
Réticulose au 8^e mois.



Sclérose au 9^e mois.



Réticulose au 10^e mois.



Sclérose au 11^e mois.

CONCLUSIONS

1^o Les cirrhoses pigmentaires sont très intéressantes à connaître, parce qu'elles posent le problème des insuffisances hépatiques dissociées au cours des cirrhoses. Mais ces insuffisances hépatiques dissociées au cours des cirrhoses ne sont pas exclusives, mais simplement plus ou moins électives. C'est pourquoi, les cirrhoses pigmentaires, bien qu'elles déterminent des troubles portant avec une certaine prédilection sur les fonctions martiale et glycogénique du foie, ne peuvent constituer une entité anatomo-clinique, surtout en l'état actuel de nos connaissances sur la physiologie et la physio-pathologie hépatiques. La meilleure classification des cirrhoses du foie étant encore basée sur la division en cirrhoses atrophiques et hypertrophiques, il conviendrait pensons-nous, de supprimer les cirrhoses pigmentaires du cadre nosologique des cirrhoses, et de les étudier comme formes cliniques des cirrhoses atrophiques ou hypertrophiques associées à l'un ou plusieurs des syndromes suivants : sidérose, mélanoépidermie, diabète, ces trois syndromes étant étudiés, non plus en pathologie hépatique, mais en pathologie générale.

2^o Il semble bien que les lésions dans les cirrhoses expérimentales du foie évoluent en trois stades

successifs : les altérations cellulaires, la réticulose, la sclérose.

Sur les rapports des altérations cellulaires et de la réticulose, les auteurs admettent avec Noël Fiesinger, que l'irritation originelle est peut-être cellulaire, mais qu'ensuite, l'arbre réticulaire se développe, s'épaissit, porte au loin ses altérations sans l'intervention d'autres dégénérescences cellulaires.

Sur les rapports de la réticulose et de la sclérose, nous pensons que la réticulose détermine peut-être la sclérose, mais qu'ensuite, la sclérose peut se développer d'une manière relativement indépendante de la réticulose.

3^o La sidérose est due habituellement au pigment ocre. Mais elle peut être due à l'association du pigment ocre et du pigment brun, ces deux pigments ne différant que par leur degré d'oxydation.

Ils proviennent du fer de l'hématine de l'hémoglobine des globules rouges, et du fer alimentaire.

Il est possible que dans certains cas, ils traduisent l'existence d'une hémolyse exagérée, mais le plus souvent, ils sont les témoins d'une insuffisance de la fonction martiale du foie, qui entraîne la rétention ferrugineuse, comme l'insuffisance de la fonction biligénique entraîne les rétentions pigmentaire et saline.

4^o La mélanopidémie est due au pigment mélanique, constitué par l'oxydation d'amino-acides phénoliques, avec perte de la fonction d'acide aminé.

Il provient de la désintégration de toutes les substances protéiques.

Sa formation suppose deux ordres de troubles : des troubles profonds, viscéraux — hépatiques dans le cas particulier des cirrhoses — qui déterminent une surproduction d'acides aminés phénoliques ; des troubles superficiels, cutanés, physiques, chimiques ou biologiques qui, par l'oxydation de ces amino-acides phénoliques, donnent le pigment mélanique.

5° Le diabète ne peut s'expliquer habituellement par les seules lésions pancréatiques. Une insuffisance de la fonction glycogénique du foie doit se surajouter à l'insuffisance de la sécrétion insulínique du pancréas

6° Le traitement des cirrhoses avec diabète se confond avec le traitement de toutes les cirrhoses et de tous les diabètes. Certes, c'est l'évidence même, il vaut mieux pour un diabétique, ne pas être cirrhotique, mais il ne reste pas moins exact qu'au cours des cirrhoses, le diabète n'est pas particulièrement rebelle au régime et à l'insuline.

Vu ; le Doyen,	Vu ; le Président de la thèse :
BALTHAZARD	Maurice VILLARET

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE ⁽¹⁾

PRINCIPAUX OUVRAGES A CONSULTER

- ACHARD. — *Cinq leçons sur le Diabète* (Baillière Edit.)
- DEJUST, VERNE, COMBES, PARAT, URBAIN, DUJARRIC de la RIVIÈRE et de SAINT-RAT. — *Etudes sur la Chimie Physiologique de la Peau* (Art. Dejust) (Amédée Legrand, édit.).
- ENRIQUEZ, LAFFITTE, LAUBRY et VINCENT. — *Nouveau traité de Pathologie interne*. (Art. de Carrié et Leblanc) (Doin, Edit.)
- LABBÉ Marcel. — *Traitement du Diabète Sucré*. (Masson Edit.)
- LAMBLING. — *Précis de Bio-Chimie*. (Masson Edit.)
- NAGEOTTE. — *L'organisation de la matière dans ses rapports avec la vie*. (Félix Alcan Edit.)
- RATHERY. — *Le Diabète Sucré*. (Biblioth. des Connaissances Médicales,)
- ROGER. — *Physiologie Normale et Pathologique du Foie*. (Masson Edit.)
- ROGER, WIDAL et TEISSIER. — *Nouveau Traité de Médecine*. (Art. de Maurice Villaret et L. Justin-Besançon). (Masson Ed.)
- SERGENT, RIBADEAU-DUMAS et BABONNEIX. — (Art. de Fiesinger). (Maloine Edit.)

(1) Nous avons divisé notre bibliographie en deux chapitres : avant et depuis 1920.

Avant 1920, nous signalons les références des travaux les plus importants sur les cirrhoses pigmentaires.

Après 1920, nous rapportons les références de tous les travaux parus à notre connaissance sur les cirrhoses pigmentaires, et sur la sclérose, la sidérose, la mélanodermie, et le diabète, dans leurs rapports avec la cirrhose hépatique.

AVANT 1920

- ABBOTT. — *Pigmentation of cirrhosis of the liver in a case of hemochromatosis.* (J. Path. and Bact., 1901).
- ACKERMANN. — *Histogenese und Histologie der Lebercirrhose.* (Virchow's Arch., 1889).
- AMEUILLE. — *Les pigments pathologiques.* (Biologie Médicale, 1910).
- AUSCHUTZ. — *Ueber des Diabetes mit Bronzefärbung der Haut.* (Deutsches Arch. f. Klin. Med., 1899).
- AUSCHER. — *A propos d'un cas de cirrhose pigmentaire hypertrophique avec diabète sucré.* (S. A., 1895).
- AUSCHER et LAPICQUE. — *Recherches cliniques sur un cas de cirrhose pigmentaire.* (S. B., 1895).
- AUSCHER et LAPICQUE. — *A propos des pigments des cirrhoses pigmentaires.* (S.M. H., 1897).
- BANANNO. — *Sulla cirrosi sperimantale per recisione del coledoco* (Lavori d. Cong. di Med. Int., Rome, 1908).
- BAUDOUIN. — *Etude sur les glycémies. La glycémie des hépatiques.* (Thèse, Paris, 1908).
- BENARD (Henri). — *Recherches sur les fonctions erytholytiques de la rate.* (Thèse, Paris, 1913).
- BITH. — *L'amino-acidurie.* (Thèse, Paris, 1913).
- BOUCHAGE. — *Les glycosuries dans leur rapport avec le foie.* (Thèse, Paris, 1912).
- BRAULT. — *Pigment pathologique.* (S. A., 1895).
- BRAULT et GAILLARD. — *Sur un cas de cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré.* (Arch. Génér. de Méd., 1888).
- *2 cas de cachexie pigmentaire sans diabète.* (S. A., 1895)
- BRULÉ. — *Les ictères hémolytiques acquis.* (Thèse, Paris, 1909).
- BRUNO-BLOCH. — (Tous les travaux de l'auteur depuis 1916,

Abréviations :

S. A. Société d'Anatomie.

S. B. Société de Biologie.

S. M. H. Société Médicale des Hopitaux.

P. M. Presse Médicale.

- sont condensés dans la thèse de Ducrey (1917) et dans un livre intitulé : *Das Pigment*, paru en 1926.
- CARNOT. — *Mécanisme de la pigmentation*. (Thèse de Doctorat-es-sciences, Lille, 1896).
- *Persistance de la pigmentation dans les greffes épidermiques*. (S. B., 1896).
- CARNOT et AMET. — *Sur les fibres élastiques des cirrhoses du foie*. (Arch. de Méd. Exp. et d'An. path., 1906).
- CASTAIGNE. — *Le foie et le fer. Leurs rapports à l'état normal et pathologique*. (P. M., 1906).
- *Les ictères hémolytiques avec sidérose pigmentaire du foie*. (S. M. H., 1907).
- *Les ictères hémolytiques*. (Journal Médical Français, 1910).
- CHABROL. — *Les pancréatites dans les affections du foie*. (Thèse de Paris, 1910).
- CHALIER. — *Les ictères hémolytiques* (Thèse, Lyon, 1909). *Les ictères hémolytiques acquis au cours des cirrhoses alcooliques du foie*. (Revue de Médecine, 1911).
- CHALIER et CHARLET. — *Etat de la résistance globulaire chez l'animal normal et splénectomisé*. (Journ. de Phys. et de Path. Gén., 1911).
- CHALIER et NOVÉ-JOSSERAND. — *Hémolyse et cirrhose pigmentaire chez un diabétique*. (P. M., 1912).
- CHALIER, NOVÉ-JOSSERAND et BOULUD. — *Sidérose viscérale d'origine hémolytique*. (S. B., 1912).
- *Documents relatifs à l'hémolyse sidérogène*. (S. B., 1913).
- *De l'origine hémolytique de la sidérose viscérale. Du rôle primordial de la rate dans l'hémolyse sidérogène*. (Lyon Médical, 1913).
- *Sur la sidérose viscérale*. (S. B., 1913).
- *Sur l'hémolyse sidérogène*. (S. B., 1913).
- *Infantilisme réversif et état des glandes à sécrétion interne au point de vue de la sidérose*. (Lyon Médical, 1913).
- *Répartition du fer pigmentaire et dosage du fer dans les viscères au cours de divers états pathologiques*. (Lyon Médical, 1913).
- CHAUFFARD. — *Les ictères hémolytiques*. (Semaine Médicale, 1903)
- CHAUFFARD et FIESSINGER. — *Recherches expérimentales sur*

- les rapports de l'hémolyse et les hématies granuleuses.* (S. M. H., 1907).
- CHEVALLIER. — *La rate, organe de l'assimilation du fer.* (Thèse Paris, 1913).
- CLAUDE. — *Cirrhose tuberculeuse expérimentale.* (S. M. H., 1903).
- CLAUDE et SOURDEL. — *Hémosidérose viscérale et insuffisance pluriglandulaire.* (S. M. H., 1912).
- DELAUNAY. — *Rôle des acides aminés dans l'organisme.* (Thèse Bordeaux, 1910).
- DESMOULIÈRES. — *La cystinurie.* (Thèse, Paris, 1911).
- DUCREY. — *Ueber den Nachweis des Pigmentbildens des Oxydations ferments in Hautbrei und in Hautextracter.* (Inaug. Diss., Bâle, 1917).
- DURHAM Florence. — *La tyrosine dans la peau des vertébrés supérieurs.* (Proc. of Roy. Soc., 1904).
- DUTOURNIER. — *Le diabète bronzé.* (Thèse, Paris, 1895).
- DUVERNAY. — *De l'hémosidérose viscérale et des cirrhoses dites pigmentaires.* (Thèse, Lyon, 1905).
- *Considérations sur la pathologie des syndrômes pigmentaires.* (Province Médicale, 1912).
- FIESSINGER. — *Histogène des processus de cirrhose hépatique.* (Thèse, Paris, 1908).
- *Des canaux biliaires intracellulaires en histologie pathologique.* (Arch. de Méd. Exp. et d'Anat. Path., 1910).
- *La cellule hépatique particulièrement chez les mammifères et chez l'homme.* (Rev. Gén. d'Hist., 1911).
- FIESSINGER et LAURENT. — *Contribution à l'étude du diabète bronzé.* (Annales de Médecine, 1915).
- FIESSINGER et Roudowska. — *La cirrhose biliaire expérimentale. Etude de pathogénie et d'histogénie générales.* (Arch. de Méd. Exp. et d'Anat. Path., 1914).
- FUCHTER and THOMAS. — *Hemochromatosis with diabetes mellitus.* (Amer. Jour. M. Sc., 1907).
- GAUCKLER. — *De la rate dans les cirrhoses et des cirrhoses de la rate.* (Thèse, Paris, 1905).
- *Les modalités histologiques de l'hématolyse et le rôle de la rate dans l'évolution du pigment sanguin.* (Arch. des Maladies du Cœur, des Vaisseaux et du Sang, 1908).

- GERAUDEL. — *Etudes sur la cirrhose paludique.*(Thèse, Paris, 1902).
— *Parenchyme hépatique et bourgeon biliaire.*(Paris, Masson, Edit., 1909).
- GILBERT, CASTAIGNE et LEREBoullet. — *Diabète par hyperhépatie dans les cirrhoses pigmentaires.*(S. B., 1900).
— *Fonctionnement des cellules hépatiques infiltrées de rubigine au cours des cirrhoses pigmentaires.* (S. B., 1900).
- GILBERT et GARNIER. — *L'hyperhépatie dans l'anémie pernicieuse.* (S. B., 1899).
- GILBERT et GRENET. — *Cirrhose hypertrophique pigmentaire.* (S. B., 1896).
- GILBERT et LEREBoullet. — *Cirrhoses alcooliques avec diabète.*(S. B., 1900).
— *Les mélanodermies d'origine biliaire.* (S. M. H., 1902).
- GOUGEROT. — *Reproductions expérimentales des cirrhoses tuberculeuses du foie, hépatites scléreuses et parenchymateuses bacillaires.* (Rev. de Méd., 1909).
- GOUGET. — *La cirrhose bronzée.* (Gaz. Hop., 1910).
— *La pigmentation des muqueuses dans les cirrhoses pigmentaires avec ou sans diabète.* (S. M. H., 1912).
- GROVER. — *Experimental cirrhosis of the liver.* (J. Am. M. Ass., Chicago, 1913).
— *Experimental alcoholic cirrhosis of the liver.* (Arch. Int. Med., Chicago, 1916).
- HANOT et CHAUFFARD. — *Diabète bronzé.* (Revue de Médecine, 1882).
- HANOT et SCHACHMANN. — *Diabète, seule manifestation d'une cirrhose pigmentaire.* (Arch. de Phys., 1886).
- HOWARD et STEWENS. — *The iron metabolism of hemochromatosis.* (Arch. Int. Med., 1917).
- JEANSELME. — *Hématologie et pathogénie du diabète bronzé.* (S. M. H., 1897).
- KELSCH et KIENER. — *Les cirrhoses pigmentaires paludéennes.* (Traité des Maladies des Pays Chauds, Paris, 1889).
- KRETZ. — *Ueber Lebercirrhose.* (Verhandlungen der Deutscher Pathologischen Gesellschaft, 1905).
- KUNCKEL. — *Constitution de la sidérine.* (Virchow's Arch., 1880).

- LABBÉ et BITH. — *Le diabète bronzé*. (Arch. des Maladies de l'App. Digestif et de la Nutrition, 1912).
- LABBÉ et BITH. — *Amino-acidémie*. (S. M. H., 1913).
- LAPICQUE et VAST. — *Méthode colorimétrique pour apprécier la résistance globulaire*. (S. B., 1899).
- LAPICQUE. — *Expérience montrant que le foie détruit l'hémoglobine dissoute et qu'il en garde le fer*. (S. B., 1897).
- LAURENT. — *Processus d'hémolyse et cirrhoses pigmentaires*. (Thèse, Paris, 1914).
- LE PLAY et AMEUILLE. — *Relations entre le foie, la rate, et le grand épiploon*. (S. B., 1912).
- LETULLE. — *Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré*. (S. M. H., 1885).
- *Cirrhose hypertrophique pigmentaire alcoolique*. (S. A., 1896).
- *3 cas de cirrhose hypertrophique pigmentaire non diabétique*. (S. M. H., 1897).
- LISSAUER. — *Experimentelle Lebercirrhose nach chronischer Alcoolvergiftung*. (Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1913).
- *Lebercirrhose bei Experimentelle Intoxication*. (Wirchow's Arch., 1914).
- LUCIEN et PARISOT. — *Glandes surrénales et organes chromaffines*. (Edit. Scient. et Méd., 1910).
- MAC CALLUM. — *The pathogenesis of cirrhosis*. (A Text Book of Pathology, Philadelphia, 1915).
- MAC CLURE. — *Metabolism in a case of hemochromatosis*. (Arch. Int. Med., 1918).
- MARGAIN. — *Contribution à l'étude du pigment dans le diabète bronzé et pathogénie de cette affection*. (Revue de Médecine, 1905).
- de MASSARY et POTTIER. — *Un cas de diabète bronzé*. (S. A., 1895).
- MAY. — *Etude sur les résistances globulaires*. (Thèse, Paris, 1914).
- MAYER, RATHERY et SCHOEFFER. — *Réaction des cellules hépatiques à diverses substances organiques*. (S. B., 1910).
- MEIROWSKI. — *Relations existant entre la peau, les organes et les glandes surrénales*. (Münchener Med. Wochenschrift, 1911).

- MEIROWSKI. — *Sur la pigmentation des fragments de peau isolés du corps.* (Frankfurt. Zeitschrift, 1919).
- MELTZER. — *The pathogenesis of hemochromatosis.* (Med. Rev., 1900).
- MEUNIER. — *Contribution expérimentale à l'étude pathogénique de la cirrhose pigmentaire.* (Thèse, Paris, 1898).
- MICHEL. — *Les mélanodermies biliaires.* (Thèse, Paris, 1902).
- MILIAN. — *Adénome du foie avec cirrhose pigmentaire ; carcinome de la parotide et généralisation au poumon.* (S. A., 1897).
- MOSSE. — *Pigmentcirrhose.* (Berl. Klin. Wochenschr., 1913).
- MOSSE et DAUNIC. — *Contribution à l'étude de la cirrhose pigmentaire et du diabète bronzé.* (Gaz. Hebdomadaire, 1895).
- MUIR and DUNN. — *Retention of iron in organs in anemia.* (J. Path. and Bact., 1915).
- OGATA. — *The experimental cirrhosis of liver.* (Journ. of Exp. Res., 1919).
- OPIE. — *A case of hemochromatosis : Relation of hemochromatosis to bronzed diabetes.* (J. Exp. Med., 1899).
- PARKER. — *Case of bronzed diabetes.* (Brit. Med. Journ., 1903).
- PERLS. — *Nachweis von eisen Oxyd in gewissen Pigmenten.* (Virchow's Arch., 1867).
- PIETTRE. — *Le pigment mélanique.* (1^{er} Congrès Int. de Path. Comparée, 1912, Paris, Masson Edit.)
- QUINCKE. — *Ueber Siderosis.* (Zeit. Z. eine am. Albr. von Haller. darg., Bern, 1877).
- *Zur Pathologie des Blutes.* (Deut. arch. f. Klin. Med., 1880).
- *Ueber Siderosis.* (Deut. Arch. f. Klin. Med., 1880).
- RECKLINGHAUSEN. — *Ueber Hamochromatose.* (Tag. Deut. Nat. und Aertze in Heidelberg., 1889).
- REGAUD. — *Sur l'hémossidérine viscérale.* (S. B., 1897).
- RENDU et de MASSARY. *Cirrhose et diabète bronzé* (S. M. H., 1897).
- RIBIERRE. — *L'hémolyse et la mesure de la résistance globulaire.* (Thèse, Paris, 1903).
- RICHARDIERE. — *Cirrhose pigmentaire avec mélanodermie.* (Union Médicale 1895).
- RISPAL. — *Du diabète envisagé dans ses rapports avec la cirrhose atrophique alcoolique.* (Congrès de Médecine de Toulouse 1902).

- ROBIN et N. FIESSINGER. — *Ictère hémolytique acquis avec fragilité globulaire au cours d'une cirrhose alcoolique.* (S. M. H. 1911).
- ROQUE, CHALIER, et NOVÉ-JOSSERAND. — *Etude critique de la conception des cirrhoses pigmentaires. Origine hémolytique de leur sidérose.* (Rev. de Médec. 1913).
- *Hémolyse sidérosique.* (Jour. de Phys. et de Path. Générales 1913).
- ROUS, PEYTON and OLIVER. — *Experimental hemochromatosis.* (J. Exp. Med. 1918).
- SEZARY. — *Les surrénalités scléreuses.* (Thèse de Paris 1909).
- SPRUNT. — *Hemochromatosis.* (Arch. Int. Med. 1911).
- TROISIER. — *Diabète sucré.* (S. A. 1871).
- *Sur un cas de diabète bronzé.* (S. M. H. 1897).
- TROISIER Jean — *Rôle des hémolysines dans la genèse des pigments biliaires et de l'urobiline.* (Thèse, Paris, 1910).
- TROUSSEAU. — *Diabète sucré.* (Leçons de Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu, 1863).
- Vaquez. — *Méthodes propres à évaluer la résistance globulaire* (S. B. 1898).
- *Résistance des globules rouges.* (Rapport au Congrès de Paris, 1900. Section d'Anat. Pathol.)
- Vaquez et AUBERTIN. — *Sur l'anatomie pathologique de l'ictère hémolytique.* (Arch. des Maladies du Cœur, des Vaisseaux et du Sang, 1908).
- WIDAL et BEZANÇON. — *Cirrhose tuberculeuse expérimentale.* (S. B., 1894).

DEPUIS 1920

- ACHARD. — *Cirrhose pigmentaire.* (Journal du Praticien, 1922, 28 janvier).
- *Cinq leçons sur le diabète.* (Paris, Baillière, Edit, 1925).
- ACHARD et LEBLANC. — *Cirrhose bronzée.* (S. M. H., 1921, 23 décembre).
- ALBOT. — *Hépatites diffuses expérimentales.* (Annales d'Anat. Path., 1931, N° 5).
- *Hépatites et cirrhoses.* (Thèse, Paris, 1931, Masson, Edit).

- ANDRIANOFF. — *La cirrhose hépatique expérimentale d'origine cuprique alimentaire*. (Schw. Med, Wochenschrift, Bâle, 1930, N°8).
- ARLOING, NOEL, MARTIN et SPASSITCH. — *Etude histologique du foie et de l'intestin dans l'anaphylaxie digestive expérimentale du cobaye*. (S. B., Lyon, 1925, 6 juillet).
- BALAN. — *Der Einfluss der Experimentelle Phosphorvergiftung auf das Fettgewebe*. (Beit. Path. Anat., 1927, 76, 198).
- BAUDOUIN. — *Les glycémies*. (Rapport au XV^e Congrès de Médecine, Strasbourg, 1921 ; P. M., 1921, N° 79).
- BLANCHETIÈRE. — *Le soufre protéique, le glutathion et le phiothion*. (Progrès Médical, 13 novembre, 1926).
- BLANTON et HEALY. — *Hemochromatosis*. (Arch. of Int. Med., 1921, 15 avril).
- Boycott and Cameron. — *Le manganèse dans l'alimentation. Rapports possibles avec la cirrhose hépatique*. (The Lancet, 1930, t. CCXIX, N° 5592).
- BRUNGCH. — *Maladie du foie avec ictère et métabolisme du fer* (Med, Klin., 1931, t. XXVII).
- BRUNO-BLOCH. — *Das Pigment*. (T. I, 1^{re} partie du Handbuch der Haut und Geschlechtskrank. Berlin, Springer, Edit., 1926).
- CHABROL. — *Diabète bronzé et hémochromatose*. (Paris Médical, 1923, N° 20).
- CHABROL et HEBERT. — *L'insuline dans les cirrhoses du diabète*. (Paris Médical, 1925, 16 mai, N° 20).
- CHAUFFARD, BRODIN et ZIZINE. — *Du taux glycémique au cours des cirrhoses et ses rapports avec la glycosurie alimentaire provoquée*. (S. B., 1921, 9 juillet).
- CHWOSTECK. — *Pathogénie des cirrhoses*. (Wiener Klinische Wochenschrift, 1922, t. XXXV).
- CIVATTE. — *Le pigment cutané*. (Paris Médical, 1924, N° 14).
- COOK. — *The structure and composition of hemosiderine*. (Jour, Biol. Chem., 1929, t. LXXXII).
- DEJUST. — *Etudes sur la chimie physiologique de la peau*. (Paris, Amédée Legrand, Edit., 1928).
- DELABRET. — *Mélanodermie dans les états hyperthyroïdiens*. (XXV Congrès des Aliénistes et Neurologistes de Langue Française, 1921. P. M., 1921, N° 67).

- DISS. — *Les hémosidéroses cutanées.* (Strasbourg Médical, 1930, N° 9).
- DONAGH. — *Experimentelle Erzeugte Lebercirrhose beim Kaninchen.* (Zeit. f. Krebsforsch, 1929, 29 B, 3 H.)
- DUHOT. — *Ictère hémolytique ? Anémie pernicieuse ? Cirrhose pigmentaire ? Tuberculose hépato-spléno-ganglionnaire.* (S. M. II., 1921, 30 déc.).
- ELINN and INOUE. — *Some physiological aspects of copper in the organism.* (J. Biol. Chem., 1929, t. LXXXIV).
- ËLVEJEHM and HART. — *The copper content of feedingstuffs.* (J. Biol. Chem., 1929, t. LXXXII).
- ENRIQUEZ, CARRIÉ et LAPLANE. — *Mélanodermie hépatique.* (S. M. II., 1922, 21 juillet).
- EVEN. — *Le problème de la classification des cirrhoses du foie.* (La Médecine, 1930, N°10).
- FEUILLÉ. — *Scléroses aiguës et scléroses lentes.* (S. M. H., 1925, 25 juin).
- FIESSINGER. — *Processus de sclérose et lésions parenchymateuses dans les cirrhoses du foie.* (S. A., 1926, 3 juin).
- *Altérations cellulaires et insuffisance fonctionnelle en pathologie hépatique.* (Polska Gazeta, Lekarta, 1927, N° 43).
- *Asynergie lésionnelle et asynergie fonctionnelle en physiopathologie hépatique.* (Biologie Médicale, 1928, N° 8).
- *Le diabète au cours des cirrhoses alcooliques.* (Journ. de Med. et de Chir., 1928, 10 mai).
- FIESSINGER et ALBOT. — *Sur le développement et le groupement des cirrhoses du foie.* Réunion Plénière de la Société Anatomique de Paris, octobre 1929. Compte Rendu dans les Annales d'Anatomie Pathologique, 1929, N° 7 bis).
- FIESSINGER et RAVINA. — *Les intoxications par les moules comestibles.* (An. de Médecine, 1925, N° 3).
- FIESSINGER et WOLFF. — *Les lésions dégénératives et réactionnelles dans l'hépatite expérimentale de la souris intoxiquée par du tétrachloréthane.* (S. B., 1922, 22 juillet).
- *La pathologie des cirrhoses. Classification et groupement anatomo-cliniques.* P. M., 1923, N° 22).
- FIESSINGER, WOLFF et BLUM. — *Les hépatites expérimentales*

- de la souris par les inhalations de tétrachlorure d'éthane. (S. B., 1922, 3 juin).
- FINDLAY. — *The experimental product of biliary cirrhosis by salts of manganese.* (Brit. J. Exp. Path., Londres, 1924, t. V.)
- FLORENTIN. — *Recherches expérimentales sur la biligène pigmentaire normale et pathologique.* (Thèse, Nancy, 1924).
- FREYCHE. — *Contribution à l'étude des cirrhoses pigmentaires.* (Thèse, Bordeaux, 1926).
- FURTH. — *Nouvelles recherches sur la physiologie et la pathogénie des pigments mélaniques.* (Wiener Med. Wochenschrift, 1920, N° 1).
- GERAUDEL. — *Le phénomène majeur de l'inflammation est une lyse des substances intercellulaires.* (S. B., 1922, 16 décembre).
— *L'inflammation du foie.* (S. B., 1922, 23 décembre).
- GABART MONES. — *Contribution à l'étude de la cirrhose pigmentaire.* (P. M., 1923, N° 31).
- GILBERT, BAUDOUIN et CHABROL. — *L'insuline dans le traitement des diabètes graves.* (Journ. Med. Français, 1923, N° 9).
- GILBERT et COURY. — *Tachycardie paroxystique et mélanodermie du type addisonien. Leur pathogénie sympathicotonique.* (S. M. H., 1922, 1^{er} décembre).
- GILBERT et SURMONT. — *Sidérose hépatique.* (Paris Médical, 1921, N° 9).
- GOLDZIEHER. — *Konstitution und Pathogenese der Lebercirrhose.* (Wien. Klin. Wochenschrift, 1925, t. XXI).
- GRYNFELT et LAFONT. — *Signification physico-pathologique de la margination des chondriosomes de la cellule hépatique au cours de l'intoxication par le sulfonal.* (S. B., 1924, 23 juillet).
- GUILLAUME. — *Le pigment épidermique.* (S. M. H., 1926, 25 juin).
- GYE and PURDY. — *The poisonous properties of colloidal silica. The effects of the parental administration of large doses. The effects of repeated intraveinuous injections on rabbits; fibrosis of the liver.* (Brit. Journ. Exp. Path., 1922, Vol. III).
— *The poisonous properties of colloidal silica.* (Brit. Journ. Exp. Path., 1924, Vol. V.)
- HALL et BUTT. — *Experiment. pigment. cirrhosis due to copper*

- poisoning. Its relations with hemochromatosis.* (Arch. of Path., 1928, Chicago, Vol. VI, N°1).
- HEINLEIN. — *Extraction et constitution des mélanines.* (Biol. Zeit., 1924, t. CLIV).
- HANDOWSKY, SCHULZ et STAEMMLER. — *Sur l'intoxication aiguë et chronique par les métaux lourds.* (Arch. Exp. Path., 1925, N° 110).
- HOWARD. — *Hemochromatosis.* (Oxford Méd., 1921, N° 4).
- JAFFE. — *Ueber Entstehung und Verlauf der experimentelle Lebercirrhose.* (Frankfurt. Zeit. für Pathologie, 1920, t. XXIV).
- JOLY. — *Contribution à l'étude du soufre urinaire.* (Thèse, Paris, 1920).
- LABBÉ. — *Les diabètes insulino-résistants.* (Revue Belge des Sciences Médicales, 1931, N° 5).
- LABBÉ et BOULIN. — *Hirsutisme, diabète et mélanodermie.* (S. M. H. 1924, 11 juillet).
- LABBÉ, BOULIN, AZERAD et UHRY. — *Diabète bronzé avec infantilisme tardif.* (S. M. H., 1931, 27 mars).
- LABBÉ, NEPVEUX et BESANÇON. — *Cirrhose hypertrophique pigmentaire du foie et lambliaze intestinale.* (S. M. H., 1929, 5 juillet).
- LABBÉ et STEVENIN. — *Cirrhose hépato-pancréatique avec diabète bronzé.* (S. M. H., 1922, 12 mai).
- LAIGNEL-LAVASTINE. — *Mélanodermie dans la descendance d'un neurofibromateux.* (S. M. H., 1924, 18 juillet).
- LE CLERC. — *Cirrhose pigmentaire.* (L'année Médicale de Caen. 1929, N° 7).
- LEREBOULLET et MOUZON. — *Le diabète secondaire dans la cirrhose pigmentaire.* (S. M. H., 1921, 23 décembre).
- LESURE. — *Dosage du soufre dans les tissus et les liquides de l'organisme.* (Progrès Médical, 1926, N°46).
- LEVY et JAUSION. — *Cirrhose pigmentaire chez un syphilitique. Son évolution sous l'influence du traitement.* S. M. H. 1925, 6 Novembre).
- LIGNAC. — *La mélanogénèse est-elle un phénomène fermentaire ?* (Wirchow's Arch, 1922, t, CCXL).
- LINDBERG. — *Autour de la question du pigment cutané.* (Ann. de Derm. et de Syphilig., 1923, juin et juillet).

- LOEPER. — *La thiémie normale et pathologique* (Progrès Médical, 1926, N° 46).
- LOEPER, DECOURT et OLLIVIER. — *La mélanodermie surrénale et les variations du soufre sanguin*. (S. M. H., 1926, 19 février).
- *Le soufre et la mélanodermie des cirrhoses*. (S. M. H., 1926, 26 mars).
- LOEPER, DECOURT et LESURE. — *Formation d'acides aminés dans les épanchements*. (S. B., 1925, 28 novembre).
- *Le passage dans le sang des acides aminés contenus dans les exsudats*. (S. B., 1925, 12 décembre).
- *Sur la formation d'acides aminés dans la rate*. (S. B., 1926, 30 janvier).
- *Variations de l'aminoacidémie après surrénalectomie*. (S. B., 1926, 6 février).
- *Accumulation du soufre dans le sang après surrénalectomie* (S. B., 1928, 21 avril).
- LOEPER, DECOURT, OLLIVIER et LESURE. — *Hémolyse et amino-acides*. (S. B., 1926, 30 janvier).
- LOEPER, DECOURT et TONNET. — *Formation du soufre dans les épanchements*. (S. B., 1925, 28 novembre).
- *Le passage dans le sang du soufre contenu dans les exsudats*. (S. B., 1925, 12 décembre).
- *Augmentation de la thiémie après surrénalectomie*. (S. B., 1926, 6 février).
- *La destruction des hématies libère le soufre*. (S. B., 1926, 6 mars).
- LOEPER, GARCIN et LESURE. — *Fonctions thiopexique et thioxydante des surrénales*. (S. B., 1926, 24 juillet).
- *Fonctions thiopexique et thioxydante du foie*. (S. B., 1927, 30 Avril).
- LOEPER, GARCIN et LESURE. — *L'accroissement de la charge soufrée de la surrénale par injections de soufre, de sang ou d'albumine*. (S. B., 1927, 30 avril).
- LOEPER, LESURE et TONNET. — *Soufre et pigment surrénal*. (S.B., 1926, 6 mars).
- LOEPER, OLLIVIER et LESURE. — *Variations de l'aminoacidémie chez les mélanodermiques*. (S. B., 1925, 21 novembre).

- LOEPER, OLLIVIER et TONNET. — *Le taux du soufre dans le sérum des mélanodermiques*. (S. B., 1925, 13 juin).
- LOEPER, RAVIER et LESURE. — *Les deux pigments du diabète bronzé*. (S. M. H., 1928, 13 juillet).
- MALLORY. — *Hémochromatosis and chronic poisoning with copper*. (Arch. Int. Med., 1926, N° 37).
- MALLORY PARKER and NYE. — *Exp. pigment. cirrhosis due to copper and its relations to hemochromatosis*. (J. M. Res., 1921, N° 42).
- MARTIN. — *Recherches expérimentales sur l'histogénèse des stades initiaux de la cirrhose hépatique*. (Ann. de Médecine, 1927, N° 2).
- MARTIN et CROIZAT. — *Le foie dans les chocs et les réactions anaphylactiques*. (Journ. de Med. de Lyon, 1927, 20 juillet).
- *Cirrhose hépatique et anaphylaxie*. (Ann. d'Anat. Path., 1927, N° 7 bis).
- de MASSARY. — *Les cirrhoses pigmentaires*. (Gazette des Hôpitaux, 1923, N° 34).
- MAURIAC. — *Sur un cas de cirrhose pigmentaire*. (Bull. Médical, 1931, N° 8).
- MILLES. — *Hemochromatosis, with special reference to its frequency and its association in women*. (Arc. Int. Med., 1924, n° 34).
- NOEL. — *Recherches histo-physiologiques sur la cellule hépatique des mammifères*. (Thèse Doc. des Sciences Nat. Paris, 1922, 1923).
- NAGEOTTE. — *L'organisation de la matière dans ses rapports avec la vie*. (Paris, Félix Alcan, édit., 1922).
- NOEL et ROSIER. — *Application à l'étude des stades initiaux de la cirrhose, de quelques données récentes relatives à l'histophysiologie de la cellule et des lobules hépatiques des mammifères*. (P. M., 1924, N° 72).
- NIGAY. — *Diabète sucré et cirrhoses du foie*. (Thèse, Paris, 1928).
- ODDO. — *Maladie d'Addison et cirrhose pigmentaire*. (S. M. H., 1^{er} décembre).
- ORR. — *Cancer primitif du foie dans un cas d'hémochromatose*. (The Lancet, 1930, N° 5574).

- PAVIOT, CHEVALLIER et BADINAUD. — *Expectoration sidérophère et fragilité sanguine.*
— *Le fer et le carbone de certaines pigmentations viscérales.* (S. B., Lyon, 1930, 21 juillet).
- PEYTON ROUS. — *Urinary siderosis.* (Studies from the Rockefeller Institute, 1920, t. XXXII).
- PEYTON ROUS and OLLIVER. — *Experimental hemochromatosis.* (Studies from the Rockefeller Institute, 1920, t. XXXII).
- PINARD. — *Maladie pigmentaire.* (S. M. H., 1922, 30 juin).
- POLSON. — *Chronic copper poisoning.* (The Brit. Jour of Exp. Pathology, 1929, vol, X, N° 4).
- PRZIBRAM et BRECHER. — *Oxydases et mélanogénèse.* (Arch. f. Entwicklungsmechau, 1919, t. XLV et 1921 t. XLVIII).
- QUATTRINI. — *Mélanogénèse. — Ses rapports avec les corps pyrroliques.* (Giorn. Ital. Ven., 1923, p. 120).
- RAMON. — *Les cirrheses pigmentaires.* (Conférences de Clinique Médicale Pratique, 3^e série).
- ROBERTS-CHAVES. — *Sur les formations sidérophiles. Sidérophilie de la cellule hépatique.* (S. B., Lisbonne, 1921, 14 mai).
- ROCH et WOHLER. — *Données statistiques concernant 431 cirrhotiques traités et décédés dans les services de médecine de Genève de 1900 à 1930* (1931, P. M., N° 73).
- RONDONI. — *Recherches sur la mélanogénèse et les corps pyrroliques.* (Lo Sperriment. Arch. Biol., 1920, t. LXXIV).
- ROSIER. — *Contribution cytologique à l'étude des stades initiaux de la cirrhose expérimentale.* (Thèse, Lyon, 1924).
- RÖSSLE. — *Classification des cirrheses hépatiques.* (Réunion Plénière de la Société d'Anat. Path. de Paris, octobre 1929. Compte-rendu dans les Annales d'Anat. Path., 1929, N° 7 bis).
- RÖSSLE. — *Hépatose und Hepatitis.* (Scheweis. Med. Woche., 1929, N° 1).
- *Die Entzündungen der Leber.* (Handb. der Spez. Anat. und Hist. Henke-Lubarsch., J. Springer, 1930.)
- ROUILLARD. — *Cirrhose pigmentaire et hémochromatose.* (P. M., 1922., N° 34.)
- ROUILLARD et BARREAU. — *Pigmentation cutanéomuqueuse avec insuffisance pluriglandulaire et modification de la thiémie.* (S. M. H., 1928, 22 juin.)

- SCHMALFUSS et WERNER. — *Chemismus der Entstehung von Eigenschaften*. (Leipzig, Borntraeger, Edit., 1926.)
- SCHNILTER. — *Différenciation de la maladie d'Addison et de l'hémochromatose*. (Münchener Med. Wochenschrift, 1931, t. LXXVIII.)
- SCHONHEIMER und HERKEL. — *La signification du cuivre dans la cirrhose du foie*. (Klin. Wochenschrift, 1930, t. IX.)
- SEZARY. — *Pathogénie et sémiologie des mélanodermies du type addisonien*. (P. M., 1921, N° 29.)
- *Les mélanodermies d'origine endocrinienne*. (Jour. Med. Français, 1921, 11.)
- *Aptitudes à la pigmentation cutanée*. (La Médecine, 1922, N° 12.)
- *Conditions de la pigmentation cutanée*. (Biol. Méd., 1914, N° 1.)
- *Sympathique et pigmentation cutanée*. (Progrès Médical, 1923, N° 23.)
- SEZARY et LEVESQUE. — *Maladie bronzée non addisonnienne* (S. M. H., 1922, 8 Décembre.)
- SHAW DUNN and MAXWELL TELLING. — *Discussion on hemochromatosis*. (Brit. Med. Journ., 1921, 12 Novembre.)
- SOUQUES. — *Pigmentation cutanée en demi-ceinture dans un cas de zôna intercostal*. (Société de Neurologie, 1921, 3 Février.)
- THOMAS. — *La pigmentation de la peau dans les blessures et les infections de la moëlle*. (Société de Neurologie 1921, 6 janvier.)
- UHLÉNBRUCK. — *Hemochromatose familiale avec mélanurie*. (Deutsches Arch. für Klin. Med, Leipzig, 1930, N° 1 et 2.)
- VEDEL, BAUMEL et PAGES. — *Communication sur un cas de diabète bronzé avec dénutrition et acidose*. (Société des Sciences Médicales et Biol. de Montpellier, 1924, Avril.)
- VERNE. — *Pigmentation des crustacées décapodes*. (Thèse de Doctorat ès Sciences, Paris, 1921.)
- VILLARET, BERTRAND, BESANÇON et EVEN. — *Les cirrhoses cobaltiques* (S. B., 5 déc., 1931.)
- VILLARET, BESANÇON et CACHERA. — *Remarques cliniques sur un cas de cirrhose pigmentaire. Rôle de la syphilis et de l'hérédité diabétique*. (Science Méd. Pratique, 1929, N° 16.)

- VILLARET, BESANÇON, DOUBROW et EVEN. — *Etude histo-chimique de pigments ferrugineux dans la sidérose viscérale* (S. B., 5 déc. 1931.)
- VILLARET, BESANÇON et EVEN. — *L'hémolyse chez les lapins intoxiqués par les acétates de cobalt, de cuivre, de manganèse et de nickel*. (Annales d'Anat. Pathol., 1929, N° 7 bis.)
- WALTER. — *Du rythme fonctionnel du foie*. (Thèse, Paris, 1923-1924.)
- YAMASAKI. — *Les ferments dans le revêtement cutané*. (Bioch. Zeitsch, 1924, t. CXCVII.)

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.....	1
Historique.....	5
Conception Classique.....	9
Étude Clinique.....	34
Étude Expérimentale.....	98
Traitement.....	135
CONCLUSIONS.....	137
BIBLIOGRAPHIE.....	141

TABLE DES MATIÈRES

Saint-Amand (Cher). — Imprimerie R. BUSSIÈRE. — 28-1-1932

